

مقدمة قصيرة جدًّا

جيمي إيه ديفيز

علم الأحياء التخليقي

ترجمة لاميس عبد الحافظ سعيد

علم الأحياء التخليقي

مقدمة قصيرة جدًّا

تأليف
جيمي إيه ديفيز

ترجمة
لاميس عبد الحافظ سعيد

مراجعة
محمد حامد درويش



علم الأحياء التخليقي

جيمي إيه ديفيز

Synthetic Biology

Jamie A. Davies

الناشر مؤسسة هنداوي
المشهرة برقم ١٠٥٨٥٩٧٠ بتاريخ ٢٦ / ١ / ٢٠١٧

يورك هاوس، شييت ستريت، وندسور، SL4 1DD، المملكة المتحدة
تليفون: ‎+ ٤٤ (٠) ١٧٥٣ ٨٣٢٥٢٢
البريد الإلكتروني: hindawi@hindawi.org
الموقع الإلكتروني: https://www.hindawi.org

تصميم الغلاف: ولاء الشاهد

الترقيم الدولي: ٩٧٨ ١ ٥٢٧٣ ٣٢٣٩ ٣

صدر الكتاب الأصلي باللغة الإنجليزية عام ٢٠١٨.
صدرت هذه الترجمة عن مؤسسة هنداوي عام ٢٠٢٣.

المحتويات

شكر وتقدير

أودُّ أولًا أن أعبِّر عن شكري إلى لاتا مينون من دار نشر جامعة أكسفورد على تشجيعها لي لكتابة هذا الكتاب. كما أني ممتنٌّ للغاية لطاقَم العمل في معملي، ولمجتمع علم الأحياء التخليقي في إدنبرة الذي يُعد معملي جزءًا منه، لنقاشاتهم المثمِرة. وممتنٌّ دومًا لكاتي على دعمها وصبرها ونُصحها.

الفصل الأول

علم الأحياء: من التحليل إلى التخليق

العيش في العصور المثيرة

علم الأحياء التخليقي هو العلم المَعْنِيُّ بتخليق أنظمةٍ حية جديدة على نحوٍ مخطَّط له، وهو مجالٌ علمي وتكنولوجي مطَّردُ النمو، يجذب الاهتمام أبعدَ من حدود المعامل بكثير، ويستثير نقاشًا محمومًا بين الجماهير. يرى بعض الاقتصاديِّين والوزراء وقادات الصناعة فيه إمكانيةً لإحداث نقلةٍ في الكفاءة الإنتاجية؛ فديفيد ويليتس، الوزير البريطاني لشئون الجامعات والعلوم، يقول: «علم الأحياء التخليقيُّ من أهم مجالات العلم الحديث الواعدة؛ ولهذا نَعدُّه أحدَ الأعمدة التكنولوجية الثمانية لبريطانيا في المستقبل. فعلم الأحياء التخليقي لديه القدرة على دفع الاقتصاد نحو النمو.» في حينِ ينظر إليه آخَرون نظرةً أكثر تشكُّكًا؛ حيث يصفه جوناثان كان، المتخصصُ في الجوانب القانونية للتكنولوجيا الحيوية، قائلًا: «هو أحدثُ المصطفِّين في طابور الأشياء التي تُعلَّق عليها آمالٌ عريضة … ويرتبط بمشاريعَ كبيرةٍ متعاقبة في مجال التكنولوجيا الحيوية … تلك المشاريع التي، حتى الآن، لم تكد تقتربُ من تحقيق المزاعم المُبالَغ فيها التي وعَد بها المروِّجون لها في البداية.» ويرى بعض المعلقين أنه حلٌّ ممكنٌ لنطاقٍ واسعٍ من المشكلات المتعلقة بالبيئة والطاقة؛ إذ تُعرب ريني تشو من معهد الأرض بجامعة كولومبيا عن آمالها، قائلةً: «قد تتمكن الابتكارات المبنيَّة على علم الأحياء التخليقي من حل أزمة الطاقة العالمية … [بالإضافة إلى] إعادة تأهيل البيئة بتنقية المياه والتربة والهواء.» لكن هناك آخَرين أبعدُ ما يكونون عن الاقتناع بذلك؛ فجيم توماس من مجموعة إي تي سي للعمل على ملفات التعرية والتكنولوجيا وتكتُّل الشركات يُحذر قائلًا: «علم الأحياء التخليقي مجالٌ خطورته عالية، وتُحرِّكه دوافعُ تحقيق الأرباح، حيث نُشكِّل كائنات حية من أجزاءٍ فَهْمُنا لها محدود. ما نعرفه أن أشكال الحياة التي نُخلِّقها

معمليًّا قد تتسرَّب … وأنَّ استخدامها يُهدد التنوُّع البيولوجي الطبيعي القائم.» ويراه الهواةُ فرصةً للنبش والاستكشاف في ورش العمل المحلية أو في سَقيفة منزلهم؛ إما بغرَض اللهو، أو سعيًا وراء ربحٍ محتمل. يرى بعض المراقبين هذه الأنشطةَ أمرًا حميدًا جدًّا: فكتَب تود كيوكن في إحدى افتتاحيات مجلة «ذا ساينتيست» مُعلقًا: «المواطنون العلماء يُكرسون أنفسهم للتعليم والابتكار وحلِّ المشكلات، مستعينين بنموذجٍ جديد من البحث العلمي لإشباع الروح الإنسانية المفعَمة بالفضول والتوق إلى الاستكشاف.» في حينِ يرى آخَرون أن ثمة حاجةً ماسة لوضع ضوابطَ لمثل هذه الأنشطة؛ فجورج تشيرش، وهو عالمٌ بارز في علم الوراثة، يقول: «لا بد أن يحصل أيُّ شخص يُمارس علم الأحياء التخليقي على ترخيصٍ لذلك، وفي ذلك الهواة. تمامًا كالسيارات، ألا تتَّفق مع ذلك؟ إذا كنتَ سائقَ سيارةٍ هاويًا فلا بد أن تحصل على رخصة قيادة.»

يُذْكي المُغالون من كِلا الطرفَين الجدالَ بمزيد من الحُجج. فالتقنيات الجديدة غالبًا ما تستثير ردودَ أفعال متطرِّفة، خصوصًا عندما نُفكر فيها على نحوٍ منفصل، أو عندما تُقدَّم للجمهور، خطأً، على أنها شيء مستحدَث تمامًا غير متصل بشبكة العلوم التقليدية الكبيرة التي انبثقَت من داخلها. الهدف من هذه المقدمة القصيرة جدًّا هو تقديم تصوُّر عام عن علم الأحياء التخليقي في سياقه الحقيقي، بأكبر قدر ممكن من الاتِّزان. ولا نية للترويج له على أنه تكنولوجيا، ولا لإقامة الدليل على ضرورة كَبحِه. وإنما الهدف هو وصف علم الأحياء التخليقي وتوضيحُ نطاقه، بالإضافة إلى الإشارة إلى نقاط تماسِّه الحاليَّة والمحتمَلة مع المجتمع ككلٍّ.

يُعرَّف علم الأحياء التخليقي بطرقٍ شتى في سياقاتٍ شتى، لكن التعريف الأعم نصل إليه بتقسيم علم الأحياء ككلٍّ إلى فرعَين؛ الأول تحليلي والآخَر تخليقي. يهتمُّ علم الأحياء التحليلي، الذي يكاد يكون الشكلَ الأوحد لعلم الأحياء في معظم التاريخ العلمي، بفهم الكيفيَّة التي تعمل بها الكائناتُ الحية التي تطورت طبيعيًّا. في المقابل، يهتمُّ علم الأحياء التخليقي بتخليق أنظمة حية جديدة على نحوٍ مقصود ومُخطَّط له. ولا يعتمد هذا التعريفُ على الآليات المستخدَمة. فهو لا يستلزم مثلًا التلاعب بالمادة الوراثية؛ بل إن أبحاث تخليق الأنظمة الحية، التي سنراها لاحقًا في الكتاب، لا تُعنى بالجينات إلا قليلًا. وبتعريف علم الأحياء التخليقي بهذه الطريقة، نرى أنه يمتدُّ بدايةً من التعديل في الكائنات الموجودة فعلًا، بهدف القيام بأشياء جديدةٍ كُليَّةً، وهو أمرٌ صار بالفعل روتينيًّا على الأقل على نطاقٍ ضيق، وحتى تخليق كائنٍ حي من مكوناتٍ غير حية، وهو ما لم يتحقَّق لنا حتى الآن.

المجال شاسع، ويرجع ذلك في جزءٍ منه إلى طريقتنا في تعريفه، وفي جزءٍ آخرَ إلى أنه تطوَّر من أصلَين تاريخيَّين مختلفَين ومنفصلَين: أحدُهما موجَّه فكريًّا ويتوغل في عمق الفلسفة الطبيعية للقرن التاسع عشر، والآخر موجَّه عَمليًّا بدرجةٍ أكبر وينبثق من التكنولوجيا الحيوية التي ظهرَت في أواخر القرن العشرين.

الأصل الأول لعلم الأحياء التخليقي

أحدُ أعمق التساؤلات البيولوجية التي طرَحها الفلاسفة والعلماء هو إذا ما كان يمكن تفسير الحياة بالكامل من خلال القوانين الطبيعية للفيزياء والكيمياء. وشهد القرنان التاسع عشر والعشرون نقاشًا محمومًا بين القائلين بالمذهب المادي، الذين لا يرَون الحياة إلا كيمياء وفيزياء مُرتَّبتَين في اتساقٍ فاتنٍ، والقائلين بالمذهب الحيوي، الذين يرون أن الأنظمة الحية تحتاج إلى شيءٍ إضافي، أو ما يمكن تسميته «الدَّفعة الحيوية». ورغم أن هذا الاتجاه صار الآن كثيرًا ما يُستبعد تحت دعوى الدوجمائية واللاعقلانية، فإن أنصار المذهب الحيوي حينها كانوا يُقدِّمون أدلةً عِلميةً قويةً، تمامًا كما يفعل أنصار المادية. إحدى أشهر تجارِب علم الأحياء في القرن التاسع عشر كانت تجارِب باستير، التي أظهرَت أنك لو أحكمتَ الغلق على حساءٍ مغذٍ معقَّم فإنه يظل مُعقمًا، أما لو ناله قدرٌ بسيطٌ جدًّا من الكائنات الدقيقة، فإنها ستتضاعف منتجةً قدرًا أكبر كثيرًا. يُثبت تكاثرُ الكائنات الدقيقة التي دخلَت الحساء أن الحساء يحتوي على الموادِّ الخام اللازمة لإنتاج خلايا حية، لكن ضرورة «تطعيمها» ببعض الكائنات الحية تُظهِر أن مجرد وجود المواد الخام ليس كافيًا لتنبثقَ منه الحياة: ما زال شيءٌ آخر ناقصًا، شيء لا نجده إلا في كائنٍ حي بالفعل. بالنسبة إلى القائلين بالمذهب الحيوي، فهذا الشيء هو «الدَّفعة الحيوية». أما بالنسبة إلى القائلين بالمادية، فهو آليةُ تنظيم تُمكِّن الخلية من إنتاج نُسخ من نفسها؛ آلية تنظيم كانت غيرَ موجودة في حساء المكونات الكيميائية البسيطة هذا. كِلا التفسيرَين يتوافق مع البيانات التي لدينا، والتحيُّز إلى أحد الموقفَين هو مسألةُ قناعة أكثرَ منها مسألةَ دليلٍ علمي.

يوجد نهجان مختلفان تمامًا في حَسم مسألة المذهب الحيوي؛ هما النهج التحليلي والنهج التخليقي. يستهدف النهجُ التحليلي الوصولَ إلى فهمٍ فيزيوكيميائي ميكانيكي بالكامل لكيفية عمل الكائنات الحية. كانت هذه المنهجية دومًا محطَّ تركيز التيار الغالب في علم الأحياء؛ وذلك إشباعًا للفضول العلمي، ولأن تحليل العمليات الحية كان ضروريًّا في حلِّ كثير من المشكلات العملية في الطب والزراعة. من أبرز إنجازات النهج التحليلي

في القرنَين الماضيين نَشْر مِندل لنظريته في الوراثة في خمسينيَّات القرن التاسع عشر، واكتشاف فريدريش ميشر للدي إن إيه في ستينيَّات القرن التاسع عشر، وشرح تيودور بوفيري لعمليتَي نسخ وتشارك الكروموسومات خلال الانقسام الخلوي في سبعينيَّات القرن نفسه، وإثبات كلٍّ من تيودور بوفيري ووالتر ساتون عام ١٩٠٢ أن الجينات يرتبط كلٌّ منها بكروموسومٍ معين، وإثبات أوزوالد إفري عام ١٩٤٤ أن الجينات يمكن تحديدها باستخدام الدي إن إيه الموجودِ في الكروموسومات، وطرح جيمس واتسون وفرانسيس كريك عام ١٩٥٣ أن هيكل الدي إن إيه يأخذ شكل لولب مزدوج؛ مما يسمح له بأن يعمل قالبًا لاستنساخ نفسه. في العقود القليلة الماضية، أسهم عددٌ ضخم من الباحثين في معرفةِ كيف تُوجِّه الجيناتُ عملية تخليق البروتينات، وكيف أن بعض البروتينات تتحكَّم بدورها في أنشطة الجينات والتفاعلات الأيضيَّة، وكيف تعمل الآلات الجزيئية في الخلايا لفصل الكروموسومات بعضها عن بعض؛ ومن ثَم تتسبَّب في انقسام الخلايا لتُنتج خليتَين وليدتَين.

أعطى هذا النهجُ التحليلي القائلين بالماديَّة مَقدرةً أكبر بكثيرٍ على شرح الأساس الفيزيوكيميائي للكثير من جوانب السلوك الخلوي. ومع ذلك، لم يُقدم لهم وسيلة في حد ذاته لدحض دعوى المذهب الحيوي، إلا بالاستقراء. الدليل الاستقرائي، الذي ليس «دليلًا» بالمعنى الحرفيِّ أصلًا، هو حجرُ أساسٍ للعلوم. وهو يقوم على افتراض أنه طالما أن نمطًا ما يتكرر في حالاتٍ معينة كثيرة جدًّا، فينبغي أن يكون صحيحًا في العموم. فبما أننا نعلم أن البشر والكلاب والقطط والخفافيش والأفيال ومئات الثدييَّات الأخرى قلوبُها تنقسم إلى أربع حجرات، يمكننا أن نقول بثقةٍ إن القلب ذا الحجرات الأربع سمةٌ تُميِّز الثدييات، برغم أننا لم نُشرِّح — أو ربما لم نكتشف حتى — جميع أنواع الثدييات. والاستقراء متغلغلٌ في الممارسة العِلمية، لكنه خطر. فالبشر والكلاب والقطط والخفافيش والأفيال والذباب والديدان الشَّريطية والكثير من الحيوانات الأخرى تعتمد على جزيئات الهيموجلوبين الحاملة للحديد في نقل الأكسجين إلى جميع أنحاء أجسامها بالفعل، مما يجعلنا نستقرئ «قاعدةً» مؤدَّاها أن هذه هي طريقة نقل الأكسجين على وجه العموم. لكن لسوء حظِّ الاستقراء، اكتشفنا أن الحيوان البحري الذي يُدعَى سرطان حدوة الحصان يستخدم جزيئات الهيموسيانين الحاملة للنُّحاس بدلًا من ذلك. تُذكِّرنا أمثلةٌ كهذه بأن قدرة المفاهيم الفيزيوكيميائية على تفسير جوانبَ شتى من الحياة الخلوية، لا تجعلنا نأخذها مأخذَ البرهان المنطقي على أنه لا يوجد استثناءات لهذه القاعدة تستلزم التفسيرَ

الحيوي. ولذا فالنهج التحليلي لا يمكنه دحضُ المذهب الحيوي إلا عندما يمكن تفسيرِ كلِّ جوانب الحياة بلا استثناء، وفيها الوعي مثلًا. ولذا يبدو أنه سيَطول بنا الانتظار.

أما النهج التخليقي البديل للفصل في الجدل المحتدِم حول المذهب الحيوي، فيهدف إلى حسم التحدِّي الذي بدَأه لوي باستير مباشرةً: إذا كان بإمكاننا تخليقُ حياةٍ اصطناعيًّا من مكوناتٍ غير حية، فلن تكون لنا حاجةٌ إلى «دفعةٍ حيوية»، وسيكون التفسير الماديُّ قد أُثبِت. وقد أسهَمت النُّهج الكيميائية التخليقية بالفعل إسهامًا قيِّمًا في هذا الصدد. ففي عام ١٨٢٨، نجح فريدريش فولر في تصنيع جُزيء اليوريا، من مركَّباتٍ أولية غير عضوية، ولم يكن اليوريا معهودًا حينها إلا في سياق الكائنات الحية. ورغم أن عمله لم يكن تأثُّرًا بالجدال حول المذهب الحيوي على ما يبدو، فعملية التصنيع هذه وحَّدَت كيمياء الكائنات الحية مع تلك الخاصة بالعالم غير العضوي، ودعمت أصحاب النزعة المادية. ولذا نرى أن توسيع أفق الأبحاث الجديدة من التخليق الكيميائي إلى التخليق البيولوجي كان الخطوةَ المنطقية التالية.

كما هو واضح، سيكون إنتاجُ خلايا حيةٍ كاملة مسعًى وعرًا؛ لذا كان التركيز أولًا على مُحاكاة وإعادة إنتاج بعض جوانب السلوك الخلوي باستخدام أنظمة غير حية. من أوائل الأعمال في هذا الصدد، الذي عادةً ما يُعد حجرَ أساسِ علم الأحياء التخليقي، كتاب «علم الأحياء التخليقي» الذي ألَّفه ستيفان ليدوك بالفرنسية عام ١٩١٢. في هذا الكتاب، عرَض ليدوك منهجه المادي بلا تهاونٍ ولا مواربة، مُصرًّا على أن الحياة ظاهرةٌ فيزيائية مادية بالكامل، وأن انتظامها وتطورها ما هو إلا نِتاجُ استغلال القدرة التنظيمية للقُوى الفيزيوكيميائية. وأطلق على هذا المنهج «المادية»، وعرَضه في مقابل «الرُّوحانية». ولكي يُظهِر أنه لا يوجد شيء روحانيٌّ غامض فيما يحدث داخل الخلايا والكائنات الحية، ركَّب ستيفان ليدوك أنظمةً مادية بالكامل تُماثل الخلايا في سلوكها من بعض النواحي. يقول ليدوك: «عندما نشاهد ظاهرةً ما داخل كائنٍ حي ونظن أننا فهمنا آلياتها الفيزيائية، فلا بد أن نقدر إذَن على إعادة إنتاج هذه الظاهرة منفردةً، خارج الكائن الحي.» لكن بلُغتنا المعاصرة، لا تُعد الأنظمة التي أنشأها أنظمةً حية لكنها تُحاكي الأنظمة الحية وتشابهها لا أكثر، فيما يُسمى بـ «المحاكاة الحيوية». ولا يمكن بحالٍ أن نعدَّ ليدوك أولَ مَن حاول تصنيع أنظمة مُحاكية للأنظمة الحية من مكوناتٍ غير حيَّة. تَمكن موريتز تراوبي، على وجه الخصوص، في ستينيات القرن التاسع عشر من إنتاج حويصلاتٍ محاطة بأغشية شبه مُنفِذة عن طريقِ تقطير غِراء على حمض التانيك، أو بخلطِ فيرُّوسيانيد البوتاسيوم

مع كلوريد النحاس، وكان الناتج يُشبه الأغشية الخلوية بما يكفي لتستخدم في دراسة قوانين الخاصية الأسموزية التي تحدث في الخلايا الحقيقية. ذهب ليدوك إلى أبعدَ من ذلك، واستخدم منظومات دقيقة تقوم على توزيع المواد الكيميائية المتحكم فيه لتكوين أشكال مبهرة تشابه تراكيبَ بيولوجية معقَّدة (شكل ١-١). يُناقش ليدوك هذه المنظومات قائلًا بأنها — إلى جانب مشابهتها للأشكال الحقيقية — يظهر فيها التغذية (فهذه المنظومات قد نعتبرها «تتغذَّى» على مكوناتٍ بسيطة لتبنيَ تراكيبها الخاصة)، والتنظيم الذاتي، والنمو، والتأثُّر بالبيئة المحيطة، والتكاثر، والتطوُّر. وهو يزعم صراحةً أن دراسة أنظمة المحاكاة الحيوية ربما تُلقي الضوء على أصل الحياة المطلَق، الذي بدأت منه منذ زمنٍ بعيد من تاريخ الأرض. واطَّلع عالم الأحياء الأسكتلندي دارسي طومسون على كتابات ليدوك بتمعُّن، واستشهد به مراتٍ عديدة في كتابه «حول النمو والشكل» المنشور عام ١٩١٧، الذي لا يزال يُطبَع حتى الآن وتشيع قراءته بين علماء الأجنَّة.

بلغ تأثير علماء علم الأحياء التخليقي الأوائل على الفكر العقلاني في وقتهم مدًى بعيدًا، أبعدَ مما قد نتوقَّعه من أعمالهم ذاتِ الطبيعة المتخصصة. فالمُفكر الماركسي الجدلي فريدريش إنجلز، على سبيل المثال، تحدَّث عن حويصلات تراوبي في الفصل الثامن من أُطروحته «ثورة السيد أوجين دورنج في العلوم». وكرَّس الرِّوائي توماس مان الحائزُ على جائزة نوبل عدةَ صفحات في أحد الفصول الأولى في روايته الرمزية «دكتور فاوستوس» لوصف بعض أشكال المحاكاة الحيوية التي درَسها العلماء قُرب نهايات القرن العشرين على لسانِ والد بطل الرواية. بعض هذه الأنظمة تُشبه كثيرًا تلك التي أنشأها ليدوك، وتشتمل على مكوناتٍ غير عضوية تنمو مثل النباتات في أوعيةٍ زجاجية، حتى إن بعضها أبدى ميلًا نحو الضوء. أحدها هو «القطرة المُلتهِمة»، للزيت في الماء والتي إذا قدَّمنا لها خيطًا زجاجيًّا رفيعًا مطليًّا بصمغ الشيلَّاك فإنها تُغير شكلها لتلتهم هذا الخيط، ثم تقشر عنه الطلاءَ وتبتلعه، وتلفظ البقايا. وقد أجاد توماس مان وصف هذا النظام تفصيلًا في روايته حتى إنه من السهل إعادةُ إنشائه، وكثيرًا ما أعدُّه وأعرضه أمام الطلاب الجامعيِّين لأشاكسهم. يستخدم توماس مان الشدَّ والجذب بين المذهبَين الحيوي والمادي ليُرسيَ أساسًا للإشكالات اللاحقة بين التفسيرَين الديني والعقلاني للأخلاق، والعبقرية، والجنون، والسبب والنتيجة.

كان علماء علم الأحياء التخليقي الأوائل يأمُلون في أن يستخدموا المحاكاة الحيوية في إقناع المتخصِّصين في علم الأحياء التحليلي — وخصوصًا علماء الأجنَّة؛ لأن علم الأجنة



شكل ١-١: يوضح هذا الشكل أمثلةً على أنظمة ليدوك الاصطناعية المحاكية للأنظمة الحيوية، في مقابل الأنظمة الحية الحقيقية التي تستهدف محاكاتها.

كان دومًا القلعةَ العُظمى لأنصار المذهب الحيوي — بأن يبحثوا عن الآليات المادية التي يرتكز عليها علمُهم. وكثيرًا ما كان هذا يُقابَل بسوء الفَهم أو حتى بالسخرية، فالمحاكاة الحيوية كانت تُرى بعيدةً عن سياق عملهم. في الوقت نفسِه، ظهر تطوُّران متنافسان يُبشران ب «آلية»، لكنها آليةٌ من نوعٍ مختلف. الأول هو علم الوراثة، الذي رسَّخ عندنا منذ العقد الأول في القرن العشرين الارتباطَ بين الطفرات في الجينات الوراثية وتغيرات خلقيَّة معيَّنة في الكائنات مثل ذبابة الفاكهة. والثاني اكتشاف الحثِّ الجنيني في عشرينيَّات القرن العشرين، ويُقصَد به أن يُرسِلَ جزءٌ من الجنين إشاراتٍ إلى جزء آخَر ليستحثَّ فيه عمليةً نمائية معيَّنة. هذان التطوران سمَحا لعلماء الأجنَّة بأن يتَّخذوا منهجًا آليًّا مختلفًا

نوعًا ما، ليس آليًّا بالكامل كما في الفيزياء مثلًا، لكنه آليٌّ كما في «الصندوق الأسود» حيث «أ يتسبَّب في ب، الذي بدوره يتسبَّب في ج»، آمِلين أنه يومًا ما ربما يُمكن اختزال الحروف والمسارات السببية إلى الفيزياء والكيمياء. وفي النصف الثاني من القرن العشرين، بدأ عصرُ علم الأحياء الجزيئي يقترب من تحقيق هذا الأمل. فالجينات الوراثية اختُزِلَت إلى عواملَ كيميائية، وبدأَت مسارات السببية الواضحة، التي نفهمها بقدرٍ لا بأس به على المستوى الجزيئي، تربط الجينات بالبروتينات. وبدأ التعبير عن منطق علم الأحياء، لا في صورة معادلات فيزيائية، بل في صورة سلاسلَ من الأسماء تُعبر عن كيانات مثل الجزيئات أو الخلايا، وأسهم تُمثل العمليات التي بينها.

كانت بدايات ازدهار علم الأحياء التخليقي قبل الحرب العالمية الأولى تعتمد على أنظمة المحاكاة الحيوية التي تكاد تكون لم توضع إلا لأغراضٍ بحثية أكاديمية، لكنها لم تنجح في إحداثِ تحويل في المسار العام لعلم الأحياء؛ لكن أجندتها لم تُنسَ مطلقًا. فاستمرَّت أعدادٌ ضئيلة من الباحثين ممن لديهم خلفيةٌ في الكيمياء وعلم الأحياء في العمل لوضع أنظمة محاكاة حيوية مطوَّرة وبإمكانياتٍ أكبر، مستهدفين أن يصلوا يومًا ما إلى وضع أنظمةٍ حية تمامًا لكن من مكوناتٍ غير حية. عمل بعض العلماء، ممن كان لديهم شغفٌ شديد بسؤالِ أصل الحياة، على حلِّ معضلة كيفية نشأة الجزيئات العضوية المعقَّدة القادرة على تكوين كائنٍ حي ابتداءً. كانت إحدى التَّجارِب المحورية في هذا الصدد هي تجرِبة هارولد يوري وستانلي ميلر في خمسينيَّات القرن العشرين، التي أظهرَت أنه عند محاكاة بيئة الأرض البدائية تكونَت بعض الجزيئات المعقَّدة — وفيها الأحماض الأمينية — تلقائيًّا من سلائفَ بسيطة. عمل علماءُ آخَرون على معضلات التنظيم؛ ففي الخمسينيَّات، كتب بوريس بافلوفيتش بيلوسوف عن نظامٍ كيميائي يُنتج تلقائيًّا أنماطًا معقدةً في المكان والزمان، وفي التسعينيَّات، تمكَّن جونتر فيشتسهويزر وزملاؤه من وصف الكيفية التي تنتظم بها دوراتٌ أيضيَّة معقَّدة على سطح معدِن البيريت. في حين اعتبَر آخرون وجودَ الجزيئات العضوية الضخمة أمرًا مُسَلَّمًا به وعملوا على مسألة التكاثر؛ فمنذ الثمانينيَّات ومعمل بيير لويسي ينجح في إنتاج منظوماتٍ متنوعة من أشكال كروية بسيطة محاطة بأغشية تلتهم سلائفها الجزيئية، فتكبر وتتكاثر. معظم هذا الجهد أُنجِز بدافعٍ من اثنين، وكلاهما قريبٌ ممَّا سعى إليه ليدوك. الدافع الأول هو فهم أصل الحياة. بَيد أن الثانيَ هو الرغبة في حسم تحدِّي باستير لصالحهم، ودحضُ المذهب الحيوي، لا بالاستقراء وإنما ببرهانٍ حقيقي.

أسس التكنولوجيا الحيوية

ربما يكون ازدهار علم الوراثة وعلم الأحياء الجزيئي في القرن العشرين قد اجتذب المتخصصين في علم الأحياء بعيدًا عن أولويات الاهتمام بالمحاكاة الحيوية وتخليق الحياة معمليًّا، لكنه في المقابل أسهَم إسهامًا جوهريًّا في تطوير النوع الآخر من علم الأحياء التخليقي: ألا وهو إضفاء سمات وخصائص جديدة على الكائنات الحية الموجودة بالفعل. وقد أثَّرت الثورة الجزيئية في تطوير علم الأحياء التخليقي تأثيرًا بالغًا من طريقَين: الفكري والعملي. فقد منحَ علم الأحياء الجزيئي علماء الأحياء فهمًا ميكانيكيًّا للتفاصيل الداخلية لطريقة عمل الخلايا، وهذا ضروريٌّ للغاية لخوض تحدِّي تصميم أنظمة خلوية جديدة تعمل جنبًا إلى جنب مع أنظمة الخلايا الحية. لهذه الأنظمة الخلوية الجديدة نطاقٌ واسع من التطبيقات العمَلية في البيئة والطب والهندسة والكيمياء، كما سنتناول لاحقًا في الكتاب.

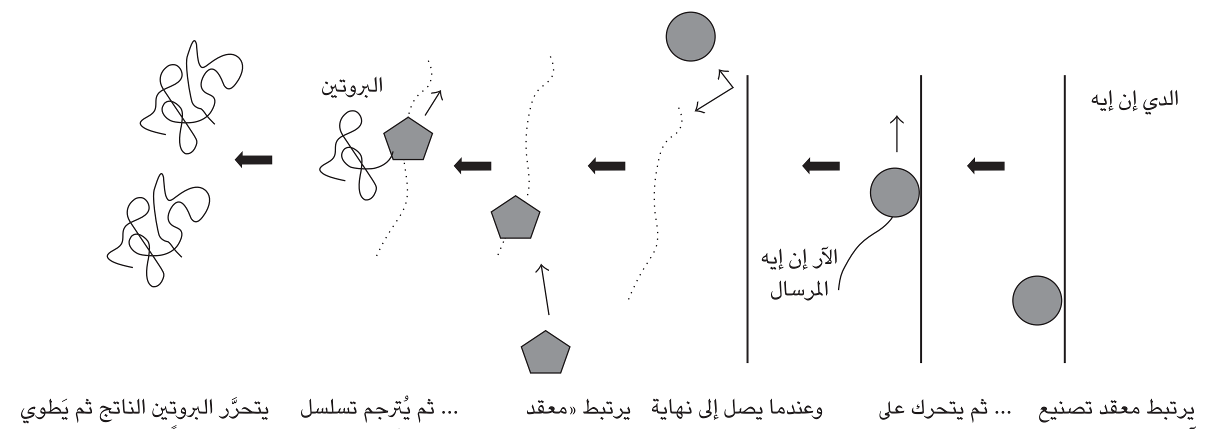
من أعظم مكتشَفات القرن العشرين في علم الأحياء، والذي توصلنا إليه بتراكُم جهودِ آلاف الباحثين عبر عدة عقود، أن أغلب مناحي الخلايا الحية، سواءٌ فيما يخصُّ البِنْية أو الكيمياء أو السلوك، تعتمد اعتمادًا مباشرًا على نشاط البروتينات. والبروتينات تتكوَّن من مجموعةِ أحماض أمينية متصلة معًا بـ (البلمرة) في سلسلةٍ غير متفرِّعة؛ بحيث تحمل أغلبُ الكائنات الحية عشرين نوعًا من الأحماض الأمينية، وكلُّ بروتين يتكوَّن من مجموعةٍ متنوعة من الأحماض الأمينية المتصلة معًا بترتيبٍ معين خاص بهذا البروتين. وتطوي سلسلة الأحماض الأمينية هذه نفسَها مكونةً بِنيةً ثلاثية الأبعاد يتحكَّم فيها تسلسلُ الأحماض الأمينية، كما قد تتحكم فيها أحيانًا تفاعلاتٌ مع الأنواع الأخرى من البروتينات الموجودة. ويتحدَّد النشاط الكيميائي للبروتين حسب شكل بِنيته ثلاثية الأبعاد والطبيعة الكيميائية للأحماض الأمينية المكوِّنة له. وتُصنِّع أجسامُ الكائنات الحية شتى أنواع البروتينات؛ فجسم الإنسان مثلًا يُصَنِّع نحو ١٠٠ ألف نوع من البروتينات (في الحقيقة يتوقَّف العدد على الكيفية التي تختار بها أن تعدَّها). بعض البروتينات خاملة لكنها تُسهِم في تشييدِ تراكيبَ ضخمة؛ منها مثلًا بروتينات الكيراتين ودورها في بناء الشعر والأظفار. لكن البعض الآخر نشطٌ كيميائيًّا، ويؤدي دور الإنزيمات التي تُحفِّز التفاعلات البيوكيميائية. بعض هذه التفاعلات تفاعلاتٌ أيضية، مثل التفاعلات المسئولة عن تكسير جزيئات الطعام للحصول على الطاقة منها، أو التفاعلات التي تُصنِّع الأحماض الأمينية لتكوين بروتينات جديدة. وبعض التفاعلات الأخرى تُجري تعديلاتٍ كيميائيةً على البروتينات، فتُغيِّر من نشاطها. بهذه الطريقة، يمكن لإنزيمٍ ما أن يُغير نشاط إنزيمات أو بروتينات بنائية أخرى، وهذا

الإنزيم نفسُه قد يخضع لتحكُّمٍ مُشابه من إنزيمٍ آخر. ولذا فعشرات آلاف البروتينات الموجودة في خليةٍ ما تُكوِّن شبكةً تنظيمية وتنسيقية هائلة من التنظيم والتحكم المتبادَل بين البروتينات. وقد يتغير نشاطُ بعض البروتينات عند ارتباطها بجزيئات صغيرة معينة أيضًا، مثل السكريات أو أيونات المعادن أو المخلفات الخلوية؛ لذا تكتسب هذه الشبكةُ التنسيقية داخل الخلايا قدرةً على الاستشعار والاستجابة لمؤثِّرات بيئتها. هذه «البيئة» قد تشمل الخلايا الأخرى، وهذه الخلايا بإمكانها التواصلُ فيما بينها مستخدمةً جزيئاتٍ صغيرةً أو بروتينات تخرج منها. قد يكون هذا التواصل لصالح كِلتا الخليتَين، كما يحدث عند التعاون بينهما لبناء الجسم، وقد يكون «غير مُتعمَّد» من جانب إحدى الخليتَين لكنه مفيدٌ للخلية الأخرى، كما يحدث عندما ترصد الأميبا مُخرجات الخلايا البكتيرية، فتتحرك نحوها لتلتهمَها.

بسبب الموقع المركزي للبروتينات في إدارة العمليات الكيميائية والتنسيقية في الكائنات الحية، فإن إنتاج البروتينات، الطبيعية والمصمَّمة، كان ولا يزال يحظى باعتناءٍ عظيم من علماء التكنولوجيا الحيوية العاملين في الصناعة والطب. التخليق الكيميائي المباشر للبروتينات عمليةٌ فائقة الصعوبة، ولم نتمكن إلا حديثًا من تصنيعِ شيءٍ أكبر من أصغر البروتينات وأبسطِها على الإطلاق. لحُسن الحظ، تُعطينا الخليةُ نفسُها الحل. فتخليق البروتين في الخلايا الحية يتحكم فيه بوليمر أبسط، يُسمى آر إن إيه المرسال (mRNA)، وهو حمض نووي يتكون من سلسلةٍ طويلة من «القواعد»، وهي الوحدات الأصغر المكوِّنة له. تدخل أربعة أنواع من القواعد في تكوينه (يمكن اختصارها بالحروف A، وC، وG، وU)، وكلُّ جزيء من الآر إن إيه المرسال يتكوَّن من ترتيبٍ معيَّن من القواعد. ترتبط آلات تخليق البروتين في الخلية بجزيء آر إن إيه المرسال ثم تتحرك على امتداده لتقرأ تسلسُلَ القواعد بتقسيمه لمجموعات يتكون كلٌّ منها من ثلاث قواعد، ويتحدد الحمض الأميني الذي سيُضاف إلى سلسلة البروتين المتكونة بناءً على هذه القواعد الثلاثة. تُشَكِّل مجموعةُ القواعد المتبعة لترجمة تسلسل القواعد إلى تسلسلٍ من الأحماض الأمينية ما يُسمى بـ «الشفرة الجينية». يتبع تسلسل القواعد المكوِّن لكل جزيء من الآر إن إيه المرسال تسلسلَ القواعد في حمضٍ نووي من نوعٍ آخر، لكن يُشبهه إلى حدٍّ كبير، وهو جزيء الدي إن إيه. يبدأ الأمر عند مواضعَ معينةٍ على شريط دي إن إيه شديد الطول، حيث نجد تسلسلاتٍ من قواعد دي إن إيه يمكنها أن تُعَدَّ منصةً يستقر عليها «المعقد عديد الإنزيمات» الذي يبدأ عملية «النسخ» وهي عملية تصنيع جزيء «آر إن إيه مرسال». عند توفر البيئة اللازمة

من العوامل البروتينية، سيتكوَّن المعقد العديد الإنزيمات على جزيء الدي إن إيه، ويبدأ بالتحرك على امتداده ناسخًا تسلسلَ قواعد دي إن إيه لتكوين تسلسلٍ من القواعد لبناء جزيء آر إن إيه الجديد، ويستمرُّ بالنسخ حتى يصل إلى تسلسلٍ معين في شريط دي إن إيه يجعله يتوقَّف عن النسخ. قطعة الدي إن إيه التي يُمكن نسخُها إلى الآر إن إيه هي الجين الفعلي. سيُترجَم الآر إن إيه الذي صُنِع لتوِّه إلى بروتين، ولكن قد يخضع قبلها لعدة خطوات من المعالجة. في بعض الحالات، سيلعب البروتين الناتج دورًا مهمًّا في تنشيط جينات أخرى، بحيث تتصل الجينات في شبكةٍ من التأثير المتبادَل بوسيطٍ من البروتينات (وأحيانًا يحدث ذلك بواسطة جزيئات حيوية أخرى، لكنها خارج نطاقِ مقدمة هذا الكتاب). تلخيصًا لما سبق، تُنسَخ المعلومات التي يحملها الدي إن إيه إلى آر إن إيه وسيط، وتُستخدَم لتوجيه تصنيع بروتين ما (شكل ١-٢).

كان اكتشاف أن الخلايا تستخدم الدي إن إيه لتخزين المعلومات اللازمة للتحكُّم في عملية تصنيع البروتينات علامةً فارقةً في تطوير مجال التكنولوجيا الحيوية الحديث. تهتم الخلايا بالدي إن إيه الخاص بها لكونه أرشيفَها الدائم وتتفانى في استنساخه بمنتهى الدقة عندما تنقسم، ليصبح لكلٍّ من الخليتين الوليدتين نسخةٌ كاملة من هذا الأرشيف. تُشكِّل فكرة أن نصنع دي إن إيه لتستخدمَه الخلايا لتخليقِ البروتينات، بدلًا من تصنيع البروتينات مباشرةً، فارقًا هائلًا في مشاريع التكنولوجيا الحيوية؛ حيث تؤثِّر على مدى قابليةِ هذه المشاريع للتطبيق وجَدْواها الاقتصادية. يمكن توضيح هذا من خلال مصطلحَين أطلقهما نسيم نيقولا طالب، حيث يُقسِّم العالَم الاقتصادي في كتابه «البجعة السوداء» إلى قسمين: وهدائستان وغلوائستان. في اقتصاد وهدائستان، نرى صلةً وثيقة بين الجهد الذي تبذله في مشروعٍ ما وعائدِه المادي، فمثلًا يكسب الحدَّادُ أجرًا أعلى عندما يصنع حدوات أحصنة أكثر، ويكسب الجرَّاح مالًا أكثرَ عندما يُعالج مَرْضى أكثر، وهكذا. أما في غلوائستان، فتنكسر الصلة بين مقدارِ عملك وربحك المحتمل منه؛ لأن بعض المشاريع الشاقَّة إذا أُنجِزَت مرةً يسهل استنساخها مراتٍ أخرى؛ لذا لا علاقةَ مباشرة بين الجهد المبذول لصُنعها أولَ مرة وبين الجهد اللازم للحصول على نسخٍ كثيرة منها. فمثلًا تتبُّع الروايات، والتسجيلات الموسيقية، والبرمجيَّات اقتصاد غلوائستان. صنع البروتينات مباشرةً يتبع اقتصاد وهدائستان، حيث يحتاج تركيب ١٠٠ جرام من البروتين إلى ١٠٠ ضِعفِ الجهد اللازم لتركيبِ جرام واحد. أما صُنع البروتينات من طريقٍ غير مباشر، بواسطة دي إن إيه، فيفتح لنا أبوابَ غلوائستان؛ فنظريًّا على الأقل، ما دُمنا نجحنا في صُنع جُزيء دي إن إيه



شكل ١-٢: المعلومات المحمولة القابلة لإعادة الاستخدام في الدي إن إيه يمكن استخدامُها لتصنيع البروتينات الضرورية لبناء الخلية، أو لإجراء عملياتها الأيضية.

واحدٍ حتى فيُمكننا أن نضَعه داخل خليةٍ حية فيتضاعف عددُ نُسخِه إلى ما لا نهاية مع تضاعُف الخلايا، ما دُمنا نُغذي هذا المستنبت الخلوي باستمرار، وكلٌّ من هذه الخلايا بإمكانها أن تُصنِّع لنا البروتين المنشود.

بَدءًا من السبعينيَّات، تطوَّرَت ببطءٍ قدرةُ التقنيين على بناء دي إن إيه حسَب الطلب وتسخير الخلايا لتستخدمه لتصنيع بروتينات معيَّنة، قبل حتى أن يُصبح بإمكاننا قراءة تسلسلات الدي إن إيه. في البداية، كانت هندسة الدي إن إيه تتم باتباع إحدى طريقتين: إما تخليق الجين مباشرةً، أو قصُّ ولصق أجزاءٍ من دي إن إيه بكتيريا طبيعية لتخليق تركيباتٍ جديدة من الجينات. كان معمل يامادا أولَ من نجح في تخليقِ جين عام ١٩٧٠، حيث صنَعوا نسخةً اصطناعية من أحد جينات الخميرة. ونشَر معمل بول بيرج في العام نفسِه آليةً لقصِّ أجزاء دي إن إيه طبيعي وتغيير ترتيبها، وفي عام ١٩٧٣ نجح معمل ستانلي كوهين في إدماج هذا الدي إن إيه الهجين في خلايا بكتيريا حية، والتي بدأَت بدورها استخدامَه في تصنيع بروتينٍ فعَّال من الجين المُدخَل. وشهد عام ١٩٧٧ تقدمًا حاسمًا في تقنيات هندسة الدي إن إيه بابتكارِ طريقتين مختلفتين لقراءةِ تسلسل القواعد على امتدادِ جزيء دي إن إيه؛ إحداهما من اكتشاف والتر جيلبرت، والأخرى من اكتشاف فريد سانجر (وهو نفسُه أول من تمكَّن من قراءة تسلسل بروتين عام ١٩٥١). ولعبت القدرةُ على قراءة تسلسل قواعد دي إن إيه دورًا أساسيًّا في تحليل العلاقة بين التسلسل الجيني ووظيفته؛ بل هي أسهلُ بكثيرٍ من قراءة البروتين نفسه، لدرجة أننا حاليًّا لتعيين تسلسل البروتين غالبًا ما نتَّجه لقراءة الجين المقابل له، لا البروتين نفسه. فقراءة تسلسل دي إن إيه يمكن الآن أن تُكلف أقلَّ من بنس للقاعدة، ويمكن تصنيعه حسَب الطلب مقابل نحو ٢٠ بنسًا للقاعدة؛ أي إن جينًا كاملًا قد يُكلف ١٠٠ جنيه إسترليني في المتوسط في عملية تستغرق بضع ساعات فقط. وبذلك صارت هذه التكنولوجيا رخيصةً بما يكفي لتُتيح لنا عملَ مشاريع ضخمة شديدة التعقيد.

عصر هندسة الجين الواحد

حتى قبل ظهور تقنيات تعيين تسلسُلات الدي إن إيه، صار واضحًا للباحثين أن تقنيات تصنيع وتهجين دي إن إيه ستُتيح أمامهم فرصًا عظيمةً في عالم التكنولوجيا الحيوية. فمنذ عام ١٩٦١ أتى عالما علم الأحياء الجزيئي الفرَنسيَّان الرائدان فرانسوا جايكوب وجاك مونو بفرَضيَّةٍ مفادها أن عوامل التنظيم الجيني قد يُمكن نظريًّا أن تؤلَّف منها

أنظمة معقَّدة للتحكم في تفعيل الجينات حسَب الرغبة. وكتب فاتسواف شيبالسكي عام ١٩٧٤ في مقال ينم عن بُعد نظرٍ حول هذه الفكرة في سياق الحديث عن التطورات التقنية الحديثة لتهجين وتخليق الدي إن إيه، فتطلع إلى أبعد مما كان يهدف له علم الأحياء التحليلي حينه؛ إلى عصرٍ جديد ندخل فيه ما سماه «المرحلة التخليقية». فكتب عن هندسةِ أنظمةٍ جديدة للتحكم في الجينات، وعن استخدامها على أحد الجينومات الموجودة بالفعل أو حتى في بناء جينوم جديد اصطناعي بالكامل، وسمَّى هذا المجال صراحةً «علم الأحياء التخليقي»، وقد استخدم المصطلح مجددًا في مقالٍ شهير له في دورية «جين» عام ١٩٧٨. وبينما كنتُ أكتب هذا الفصلَ سألت شيبالسكي عمَّا إذا كان قد صكَّ مصطلح «علم الأحياء التخليقي» بنفسه أم كان يُشير عن عمدٍ إلى كتاب ليدوك «علم الأحياء التخليقي»، فقال إنه لم يكن قد سمع بأعمال ليدوك وقتَها. لذا فمن المنطقي أن نقول إن المجال بصورته الحالية المركبة قام على أساسَين منفصلَين.

كان شيبالسكي بعيد النظر، لكن ظل هنالك عمل كثير ضروري قبل أن يصير من الممكن أن تصبح رؤيته لعلم الأحياء التخليقي حقيقة واقعة. فالتطبيقات العملية الأولى للتطورات في علم الأحياء الجزيئي كانت أبسط بكثير من ذلك، وتمحورَت في العموم حول إدخال جين واحد جديد إلى كائن حي مضيف؛ ليُنتج لنا منتجًا نريده. من الأمثلة المبكِّرة لتطبيقات الهندسة الوراثية المهمة في الطب إنتاج البكتيريا للهرمونين البشريَّين السوماتوستاتين والإنسولين، عامَي ١٩٧٦ و١٩٧٩ على الترتيب. كِلا الهرمونين عبارة عن سلسلة قصيرة من الأحماض الأمينية، شفرتها محمولة في جين معيَّن، وهو نفسه تقريبًا ما يحدث مع البروتينات الأكبر. نقَل الباحثون نُسَخًا من هذا الجين البشري إلى البكتيريا في موضعٍ يخضع لتسلسل دي إن إيه مُنظِّم ليضمَنوا تفعيل الجين في هذه الخلايا البكتيرية؛ ومن ثَم تخليق الإنسولين المصنَّع؛ وهذا ما زال متَّبَعًا حتى الآن بالآليَّة نفسِها تقريبًا، لكن مع بعض التحديثات (سنأتي لاحقًا في الكتاب على شرح كيفية إجراء معالَجاتٍ كهذه لإتمام هذه العملية).

أُنتِجَ أوَّل النباتات المعدلة وراثيًّا عام ١٩٨٣ لأغراضٍ تجريبية تمامًا، لكن بحلول عام ١٩٨٨ كنا قد وصَلنا بالفعل لإدماج جيناتٍ تحمل شفرةَ بعض الأجسام المضادَّة البشرية داخل النبات، بحيث صار بإمكاننا حصاد كميات بالجملة من هذه البروتينات النفيسة. لاحقًا، صارت الهندسة الوراثية تُستخدَم لتعديل المحاصيل الغذائية، كما استُخدِمَت لتوفير البروتينات الدوائية، وفي عام ١٩٩٤، كان نوع الطماطم CGN-89564-2 (المشهور باسم

«فلافر سيفر») أولَ نباتٍ معدَّل وراثيًّا يحصل على ترخيصٍ للاستهلاك الآدمي. على عكس أغلب الكائنات المعدَّلة وراثيًّا حينها، لم تكن هذه الطماطم تُنتج بروتينًا جديدًا، وإنما أُدخِل فيها جينٌ عَارض عمل أحد البروتينات التي تُنتِجها الطماطم طبيعيًّا، وهو إنزيم مسئول في الطماطم العادية عن أن تتمادى الثمرةُ الناضجة في النضج حتى تتعفَّن. وبذلك صار للطماطم المهَندَسة وراثيًّا صلاحية أطول للتخزين من الطماطم العادية كما خُطِّط لها، لكنها رغم ذلك لم تنجح على الصعيد التِّجاري، وسُحبت من الأسواق عام ١٩٩٧. استُخدِم نوع طماطم آخَرُ معدَّل على نحوٍ مماثل في المملكة المتحدة في صُنع صلصة الطماطم، وكُتب على العلب بوضوحٍ أنها مصنوعةٌ من طماطمَ معدَّلة وراثيًّا، ولاقت في البداية رَواجًا، وحقَّقَت مبيعاتٍ رائعةً حتى فاقت مبيعات البدائل التقليدية في السوق. لكن في أواخر التسعينيَّات، تغيرَت ثقافة العامة ورؤيتهم لمسألة التعديلات الوراثية، ممَّا أدى إلى انهيار المبيعات واختفاء المنتج من الأسواق.

شهدَت ثمانينيَّات القرن الماضي أيضًا التعديلَ الوراثي في الثدييات لأول مرة، والذي كان لأغراضٍ بحثية فقط في البداية. لكن بنهاية العقد تطوَّرَت الهندسة الوراثية إلى أبعد من مجرد إضافة جيناتٍ بسيطة، وسمحَت لعلماء الجينات باقتلاع الجين الذي يريدون من جينات الفئران، أو بتعديل التسلسل المكوِّن للجين بدقةٍ شديدة. تمكَّن العلماء بهذه التقنيات من إنتاج فئران عندها اختلالاتٌ جينية شديدة الشبَه بالاختلالات الجينية التي تتسبَّب في مُتلازمات الأمراض الخلقية في البشر. ومن ثَم صار بإمكان علماء الباثولوجيا استكشافُ آليات عمل المرض، بل في بعض الحالات اختبار فرضياتهم حول العلاجات الممكِنة. وقد حقَّق تحويلُ نتائج هذه الأبحاث إلى علاجٍ بشري نجاحاتٍ متفاوتةً حتى الآن؛ لأن الفئران ليسوا بشرًا، وفي بعض الأحيان تتسبب اختلافاتٌ طفيفة في آليةِ عمل وظيفةٍ معيَّنة بين البشر والفئران في اختلافاتٍ واسعة بينهما في فاعليَّة العلاج أو حتى في كونه آمنًا للاستخدام.

كانت جهود الهندسة الوراثية في البداية منصبة على تعديل جين واحد يؤثر في المنتج النهائي، لكن على كل حال غالبًا ما يُضاف جينٌ آخر لتمييز النبات المعدَّل وراثيًّا عن غيره وانتخابه للإكثار. وقُبيل نهاية القرن، صارت إضافةُ أكثر من جين واحد في مشاريع الهندسة الوراثية البحثية أمرًا أكثرَ شيوعًا، ثم بدأ هذه التوجُّه يتمدَّد إلى التطبيقات التِّجارية كذلك. من الأمثلة المثيرة للاهتمام التي يظهر فيها هذا التحوُّل مشروع «الأرز الذهبي»، وهو محاولةٌ للتعامل مع الأزمة الصحية العالمية التي تتمثَّل في انتشار نقص فيتامين «أ» في البلاد التي تعتمد بشكل أساسي على أكل الأرز. ويتسبَّب هذا النقص فيما يُقدَّر بنصف مليون

حالةِ عمًى، ومليونَي حالةِ وفاة مبكرة سنويًّا. يستطيع البشر الحصولَ على فيتامين «أ» من المصادر الحيوانية، أو يمكن لأجسامهم تصنيعه من أصباغٍ نباتيةٍ مثل البيتا–كاروتين. ولا يحتوي الأرز الطبيعي على الكثير من الكاروتين، ولكن، نظريًّا، إن تمكَّنا من التعديل في الأرز وراثيًّا ليُنتج كميات أكبر بكثيرٍ من الكاروتين، فقد ننجح في تقليصِ مشكلة نقص فيتامين «أ» بقدرٍ كبير. يحتوي الأرز بالفعل على إنزيمٍ يُمكنه أن يُصنِّع البيتا–كاروتين من مركَّب يُسمى الليكوبين (شكل ١-٣)، لكن لا يوجد إلا القليل من الليكوبين في إندوسبيرم الأرز، الذي هو الجزء الوحيد الذي يؤكَل في النبات. في تسعينيَّات القرن الماضي، اكتشف عالمُ الكيمياء العضوية بيتر براملي إنزيمًا بكتيريًّا يُسمى «فَيتوئين ديساتشوراز» أثناء عمله على نبات الطماطم، وهو يصنع الليكوبين من جزيء يسمى الفَيتوئين والذي يوجد طبيعيًّا في الأرز، لكن بكمياتٍ قليلة. وأسفرَت هندسة الأرز وراثيًّا لينتج إنزيم فَيتوئين ديساتشوريز في خلايا الإندوسبيرم عن النسخة الأولى من «الأرز الذهبي»، الذي سُمي بهذا الاسم لأن زيادة إنتاج صبغة البيتا–كاروتين فيه منحَته لونًا ذهبيًّا. كانت حصيلة البيتا–كاروتين فيه خمسَ مرات أكثرَ من الأرز الطبيعي، لكن هذا المستوى لم يُعتبَر عاليًا كفايةً ليكون حلًّا ناجعًا لمشكلة نقص فيتامين «أ»؛ لأن بعض الناس لا يأكلون إلا كمياتٍ محدودةً من الأرز. بعد مزيدٍ من التحليل، تبيَّن أن حصيلة فيتامين «أ» كانت مخيبةً للآمال؛ لأن كمية الفيتوئين في الخلايا كانت منخفضة، ممَّا أوحى بأن تدخُّلًا ثانيًا في العمليات الأيضيَّة قد يكون مفيدًا. وهنا يأتي دورُ أحد الإنزيمات التي اكتُشِفَت في النرجس البري واسمه «فيتوئين سينثيز»، الذي يستطيع أن يصنع الفَيتوئين بكفاءةٍ من جزيء يُسمى جيرانيل–جيرانيل ثنائي الفوسفات، الموجود بوفرةٍ في إندوسبيرم الأرز. بإضافة كِلا الجينَين — جين إنزيم فيتوئين سينثيز من النرجس البري، وجين إنزيم فيتوئين ديساتشوريز من البكتيريا — إلى الأرز صار لدينا مسارٌ بيوكيميائي لإنتاج الليكوبين بكفاءةٍ عالية؛ ومن ثَم نحصل منه على البيتا–كاروتين (شكل ١-٣). تنتج هذه النسخة، المسمَّاة «الأرز الذهبي ٢»، نحو مائة ضعفِ إنتاج الأرز العادي من البيتا–كاروتين، وبالفعل أثبتَت أنها مصدرٌ جيد للبيتا–كاروتين عند تجرِبتها على مجتمعاتٍ بشرية حقيقية، على الرغم ممَّا لاقته بعضُ هذه التجارِب من نقدٍ أخلاقي فيما يخصُّ مبدأ الموافقة المستنيرة. لكن مستقبل هذا المشروع على الأرجح سوف يعتمد على النقاشات السياسية والاقتصادية والأخلاقية والبيئية حول استخدام السلالات المعدَّلة وراثيًّا في الغذاء أكثر من اعتماده على كفاءة العمليات البيوكيميائية نفسها.

جزيء جيرانيل-جيرانيل
ثنائي الفوسفات
(الموجودٌ بوفرةٍ في الأرز الطبيعي)

جين إنزيم فيتوئين سينثيز من النرجس البري
(المستخدم في الأرز الذهبي ٢ فقط)

جزيء الفيتوئين

جين إنزيم فَيتوئين ديساتشوراز من البكتيريا
(المستخدم في الأرز الذهبي ١ و٢)

ليكوبين

إنزيم ليكوبين سيكلاز،
الموجود طبيعيًا في الأرز

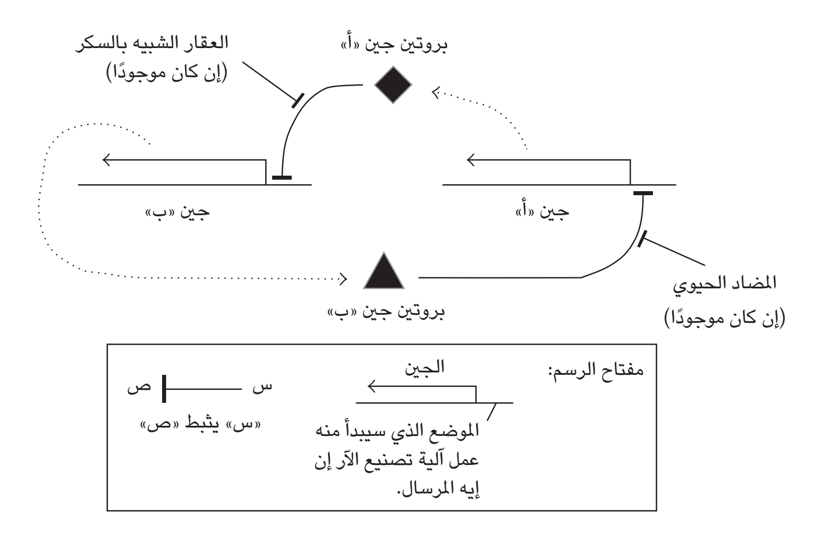
البيتا كاروتين

شكل ١-٣: يوضح هذا الشكل المسار المستحدَث داخل الأرز ليجعله مصدرًا أغنى بالبيتا–كاروتين، حيث يُمكن لجسم الإنسان تحويله لفيتامين «أ». التفاعلات التي تحدث في إندوسبيرم الأرز طبيعيًّا تُعبر عنها الأسهم المتصلة، بينما تُعبر الأسهم المتقطعة عن العمليات التي كانت لا تتم طبيعيًّا (أو محدودة الحدوث)، لكن الإنزيمات المضافة تُجريها. الجينات المضافة مكتوبة بخطٍّ عريض.

الأصل الثاني لعلم الأحياء التخليقي

تزامَن تطويرُ الأرز الذهبي مع أبحاثٍ عن بناء أولِ تراكيبَ جينية تُعد أعقد ممَّا قد نُطلق عليه الهندسة الوراثية التقليدية، وقد وصفها العلماء الذي عملوا عليها — وآخَرون كذلك — بأنها عملُ «علم أحياء تخليقي» حقيقي. وهذا التحولُ نفسه يظهر في مشروع الأرز الذهبي. فإضافة جين واحد كما في النسخة الأولى من المشروع تبدو مشروعًا مترسخًا في عصر الهندسة الوراثية. أما «الأرز الذهبي ٢»، الذي يحتوي على جينَين من كائنين مختلفين يعملان معًا لإحداثِ تغييرٍ ملحوظ في العمليات الأيضية للخلايا، فيعمل على نطاقٍ أوسع، وبتشكيلِ منظومةٍ جديدة مركبة من عدة مكونات، يملك شيئًا مما يُميز علم الأحياء التخليقي. ورغم أن «الأرز الذهبي ٢» ليس معقدًا بقدر المسار البيولوجي التخليقي المستخدَم لتعديل العمليات الأيضية للخميرة لتصنيع أدويةٍ مضادة للملاريا (وهو ما سنأتي على شرحه تفصيلًا لاحقًا)، فمن الواضح أن عملية تركيب «الأرز الذهبي ٢» تستخدم الفكرةَ الأساسية نفسَها: إذا لم يكن الكائن الحي يُصنِّع ما تريده منه، فحدِّد الإنزيمات التي تحتاج إليها من كائناتٍ أخرى لتكوين مسارٍ أيضي جديد من مادةٍ موجودة بوفرة في هذا الكائن إلى المادة التي تريد الحصولَ عليها؛ ومِن ثَم ابدأ في هندسة هذا الكائن ليحمل جيناتِ تلك الإنزيمات.

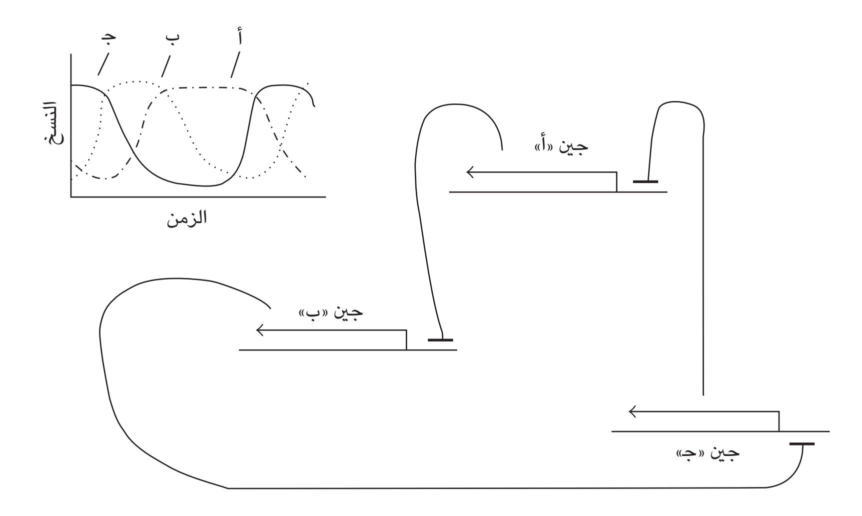
شهد عام ٢٠٠٠ نشر تجرِبتَين بارزتين تصفان أنظمة أُنشِئَت بتقنيات علم الأحياء التخليقي تهتمُّ بأمور أخرى غير العمليات الأيضية في الخلايا. لم تكن التجربتان بغرضِ سدِّ حاجةٍ تجارية أو مجتمعية مباشرة، بل كانتا بغرضِ إثبات الفكرة وتحفيز التفكير فيها. بنى الباحثون في معمل جيمس كولنز شبكة تتكون من جينين، كلٌّ منهما يُمكنه (من خلال البروتين الذي صنَعه) أن يُثبط نشاط الجين الآخر (شكل ١-٤)، ووضعوها داخل خلايا بكتيريةٍ مضيفة. وبما أن جينات البكتيريا تكون نشطةً ما لم يَعُقها شيءٌ آخر، استقرَّت هذه الشبكة البسيطة في إحدى حالتَين: إما أن جين «أ» يعمل باستمرار وجين «ب» لا يعمل، أو أن جين «أ» لا يعمل باستمرار وجين «ب» يعمل. وكانت هذه الشبكة تملك خاصيةً إضافية: هذان البروتينان الناتجان من الجينين، والمقتبسان من بكتيريا طبيعية بالمناسبة، يمكن تعطيلهما إما (أ) باستخدام عقار تركيبه شبيه بالسكريات، أو (ب) بمضادٍّ حيوي. إذا كانت الشبكة في حالة الاتزان التي فيها «أ» يعمل و«ب» لا يعمل، لكننا أضَفْنا العقار الشبيه بالسكَّريات، فإن بروتين الجين «أ» لن يعود بمقدوره تثبيطُ جين «ب»؛ لذا سيبدأ الأخير في النشاط مُصنِّعًا بروتين «ب»، الذي سيُثبط بدوره جين «أ»، وسيُصبح النظام في



شكل ١-٤: القلاب البيولوجي التخليقي الذي صنَعه معمل جيمس كولنز يُغير حالته نتيجةً للتعرُّض المؤقَّت للعقار الأول ويحتفظ بحالته إلى أن يتعرَّض للعقار الآخر.

حالة الاتِّزان البديلة. علاوةً على ذلك، سيستمرُّ النظام في تلك الحالة حتى بعد أن ينتهيَ تأثير العقار. أما إن أضفنا المضادَّ الحيوي الآن، فإن بروتين الجين «ب» سيعجز عن تثبيطِ جين «أ»، وستنعكس حالة النظام إلى الحالة التي جين «أ» فيها في الحالة النشطة. ومن ثَم يمكن اعتبار أن الشبكة تعمل ذاكرةً تُسجل آخِرَ حالة كانت فيها (إضافة العقار أو المضاد الحيوي). وهي بالفعل تُشبه صوريًّا بِنية دوائر الذاكرة في الكمبيوتر التقليدي، حيث تعمل كدائرة القلاب «إس آر»، مع فارق أن ذاكرة الكمبيوتر تحتاج إلى بضع نانو ثوانٍ لتغيير حالتها، بينما يستغرق ذلك بِضع ساعات في هذا المنظومة البيولوجية.

استخدمَت التجربة الاستثنائية الأخرى التي شهدناها عام ٢٠٠٠، والتي خرَجَت لنا من معمل مايكل إيلووِتز وستانِسلاس ليبلر، فكرةً مشابِهة جدًّا للحصول على نظامٍ متذبذب بدلًا من دائرة الذاكرة. حيث نرى مجددًا جينات تحمل شفرةَ بروتينات بإمكانها تثبيط جينات أخرى؛ لكن هذه المرة كان لدينا ثلاثة جينات «أ»، و«ب»، و«ج» (شكل ١-٥). البروتين الناتج عن جين «أ» يُثبِّط جين «ب»، وبروتين جين «ب» يُثبط جين «ج»، وبروتين جين «ج» بدوره يثبط جين «أ». اعتمد السلوك المتذبذب في هذا النظام على أن النظام يستغرق وقتًا محددًا (دقائق) ليُنتج بروتينًا فعَّالًا من الجين المنشَّط، ويستغرق وقتًا



شكل ١-٥: في متذبذب التثبيط الذي ابتكره إيلووتز وليبلر، كلُّ جين يُثبط عملَ الذي يليه في هذه الحلقة، وكنتيجةٍ غير مباشرة لذلك يتسبَّب في تذبذب نشاط كلٍّ من هذه الجينات صعودًا وهبوطًا مع الزمن.

مماثلًا ليتحلَّل البروتين الموجود ويختفي. تخيل حالة يكون فيها جين «ج» نشطًا. سيُثبط البروتين الذي ينتج عنه جين «أ»، ومن ثَم لن يتكونَ بروتين «أ» على الإطلاق. بسبب عدم وجود بروتين «أ» لن يكون هناك ما يُثبط جين «ب»؛ ومن ثَم ينتج عنه بروتين «ب» كما هو منتَظَر. وبروتين «ب» يُثبط جين «ج». وبمجرد أن ينتهي مخزون الخلية من بروتين «ج» ويتحلَّل بالكامل، لن يكون ثَمة ما يعوق نشاط جين «أ»، وسيبدأ إنتاج بروتين «أ». سيعوق هذا عملَ جين «ب» ويُثبطه. ومن ثَم عندما ينتهي مخزون الخلية من بروتين «ب» ويتحلَّل بالكامل، لن يكون هناك ما يعوق نشاطَ جين «ج»، وسيبدأ الجين بالعمل مصنِّعًا بروتين «ج»، الذي سيقوم بدوره بتثبيط جين «أ»: فنعود من حيث بدأنا. يستمرُّ النظام في المضي في هذه الحلقة، ويتغيَّر تركيزُ كل واحد من هذه البروتينات بين القِيَم العظمى والصُّغرى بشكل دوري. يُشبه هذا سلوكَ المتذبذب الحلقي في الإلكترونيات؛ لذا أسماه مُبتكروه «متذبذب التثبيط».

سرعان ما تبع الأنظمة الجينية التخليقية التي من أمثال دائرة القلاب ومتذبذب التثبيط دوائرُ منطقيةٌ ومتذبذبة أخرى، وصارت تُربط بأنظمة استشعار، لتكتسبَ هذه

الدوائرُ المنطقية الجينية قدرةً على الاستجابة حسَب بيئة الخلية. توسَّعَت مثل هذه المنظومات حتى وصلَت إلى كائنات عديدة الخلايا، وفيها الثدييات والنباتات. صُمِّم الكثير من هذه الأنظمة ليُؤدِّيَ غرضًا معينًا في مجالٍ ما؛ مثل الطاقة والبيئة والطب. لكن مَكْمن الخطر في أن أعطيَك جرعاتٍ معرفيةً موجزة عن هذه التطبيقات في مثلِ هذه المقدمة هو أن المجال هنا يَضيق عن النقد والتمحيص، وهذا ما قد يؤدي بنا إلى عرضٍ مُضلل إيجابي أكثرَ مما يجب؛ لذلك سنذكر بعض هذه التطبيقات في مواضع أخرى من هذا الكتاب.

يكاد يكون لا خلاف على أن دائرة القلاب ومتذبذب التثبيط هما ضربٌ من علم الأحياء التخليقي. ما الفرق إذن بين الهندسة الوراثية وعلم الأحياء التخليقي؟ تختلف الآراء باختلاف العلماء، لكن لنُحاول أن نرسمَ آراء العلماء معًا، لعلَّ حدودًا تقريبية بينهما ترتسم أمامنا. حجم التدخُّل مؤثرٌ بلا شك، لكن يُهمنا أكثرَ ما يمكن أن نُسميه بالاستحداث الوظيفي. فالتعبير الجيني عن هرمونٍ بشري داخل خلايا بكتيرية، أو التعبير الجيني عن أجسام مضادة بشرية داخل خلايا النباتات ليسا من «علم الأحياء التخليقي»؛ لأن منتجات هذه الجينات تؤدي وظيفتَها نفسَها التي كانت تؤديها في الإنسان. نرى هنا أن الجينات الطبيعية نُقِلَت إلى كائنٍ حي مختلف؛ لأن هذا ملائمٌ للعملية الإنتاجية، وليس لأننا نسعى إلى أن نستحدثَ مُنتَجًا جديدًا من العملية. ومن جهةٍ ما، يمكننا القول إن هذا العمل ليس تحليليًّا ولا تخليقيًّا، بل عملٌ تقني تمامًا (وهذا التعريف ليس استخفافًا بالطبع؛ فهذه المشاريع قد تكون شديدةَ الأهمية وشديدة الصعوبة). لكن على الضفة الأخرى، تجتمع جينات، لم تكن لتعملَ معا أبدًا، لترسُمَ مسارًا أيضيًّا جديدًا في الخلايا، وناتج العملية يذهب خطوةً أبعدَ ممَّا وصل له النظام الطبيعي بالتطوُّر، بما يكفي لأن يصفَه أغلبُ المعلقين بأنه ناتجٌ «مُخلق». وبالمثل، عندما نُعيد ترتيب عدد ولو كان صغيرًا من الجينات الموجودة طبيعيًّا في كائنٍ ما لتؤدِّي لنا وظيفةً جديدة، مثل معالجة العمليات المنطقية الحاسوبية، أو الاحتفاظ بذكرى ما، أو التذبذب، أو التحذير من وجود خطرٍ كيميائي أو بيولوجي، نكون قد خطَوْنا خطوةً أبعدَ من العمليات البيولوجية الطبيعية، مما يكفي لنعتبرها عمليات تخليقية.

تطبيق المفاهيم الهندسية على علم الأحياء

إحدى المدارس الفكرية البارزة (وإن كانت لا تلقى إجماعًا) في علم الأحياء التخليقي المعاصر من شأنها أن تُضيف بضعةَ شروط أُخرى: التراكبية، والتوحيد القياسي، والانفكاك،

والتجريد. هناك ما يربطها جميعًا؛ فجميعُها مُستقَاةٌ من الهندسة التقليدية ومن الأسهل شرحُها بأمثلة من هذا الحقل المعرفي. التراكبية تعني أن البِنْيات الكبيرة لا بد أن تُبنى باختيارِ وحداتٍ تركيبية أولية والربطِ بينها. من أمثلة ذلك الربط بين مُكونات تركيبية بسيطة (كالمقاومات والمكثِّفات والترانزستورات وما إلى ذلك)؛ لتكوين دائرةٍ تؤدي مهام أعقد مثل استقبال البث الإذاعي. قد تكون التراكبية هرَمية: فمثلًا دائرة التضخيم الكهربية تتركَّب من مُكوناتٍ بسيطة قد تعدُّ كلٌّ منها وحدةً تركيبية يمكن تضمينها في تصميم الراديو، أو مُشغِّل الأقراص، أو جهاز الردِّ الآلي. التراكبية تعتمد على التوحيد القياسي، بحيث يستطيع المُصمِّمون أن يكونوا متأكدين من أنه يمكن التنبُّؤ بتصرُّف الوحدات الأولية التي يستخدمونها وَفقًا لسِماتٍ متفَق عليها. يمكن للتوحيد القياسي أن يمتدَّ إلى قابلية تَكْرار العملية نفسها، وليس هذا فحسب، بل يمتدُّ أيضًا إلى استخدام تقنياتٍ قياسية، وتوحيد معاني الكلمات، والاتفاق على مواصفات قياسية للمُكونات (على سبيل المثال الأبعاد الداخلية للصواميل والبراغي). أما الانفكاك فهو الفكرة التي تسمح لنا بتقسيم مشروع كبير إلى عدة مشاريع جُزئية منفصلة يمكن العمل على كلٍّ منها بمَعزِلٍ عن البقية. على سبيل المثال، يمكننا تقسيم عملية صنع راديو جديد إلى التصميم، وصنع المكونات، وتجميع المكونات لتكوين دائرة الراديو، وبناء العلبة الخارجية … إلخ، ومَن يقوم بأيٍّ منها لا يحتاج إلى أن يكون خبيرًا إلا في المهمَّة المُضطلِع بها. التجريد هو فكرة مُقاربة، وهي أن هذا النظام يمكن وصفُه بمستوياتٍ متفاوتة من التفصيل، فإذا كنتَ شخصًا يتعامل مع النظام في مستوًى عالٍ من التجريد، يمكنك تجاهلُ تفاصيلِ المستوى الأدنى والتعامل مع النظام على أنه «صندوق أسود». بإسقاط هذا على مِثال الراديو، نرى أن مُصنِّع مكوِّنات الدوائر الكهربية يحتاج إلى أن يهتمَّ بالتركيب الدقيق لمكوِّنٍ ما، وليكن مثلًا المكثف، أما مَن يُصمم وحدة التوليف مستخدمًا المكثِّفَ فيمكنه ألا يأخذ آليةَ عمل المكثِّف بعين الاعتبار، لكن ينبغي عليه أن ينتبه للعلاقة بينه وبين المكونات الأخرى في الدائرة، وأمَّا مُشغل اللاسلكي فيأخذ عملَ كلِّ هذه الأشياء أمرًا مُسلَّمًا به، ولا يحتاج إلا إلى معرفةِ كيف يستخدم أزرارَ اللوحة التي أمامه ومقابضَها. يعتبر التجريد، مثله مثل الانفكاك، مُحَرِّرًا ومُيَسِّرًا لأنه لا يحتاج إلى أن يكون جميعُ المشاركين خبراءَ في كل جانب من جوانب مشروعٍ معقَّدٍ ما. كما أنه يسمح للمُصممين بالتركيز على تصميمٍ ذي مستوًى عالٍ دون أن يُغرِقوا في التفاصيل. والأهمُّ أنه بوجود الهرم التجريدي يمكن أن تحدث تغييراتٌ في مستوًى معينٍ (فمثلًا قد تُستخدَم موادُّ جديدةٌ في

تصنيع المكثِّف) بدون أن تتأثر المستويات الأعلى. يعتمد مدى تحقُّقِ هذا عمَليًّا على الإجراءات المتبَعة لاعتماد القطعة ومدى دقتِها في أخذِ جميع خصائصها المؤثرة بعين الاعتبار.

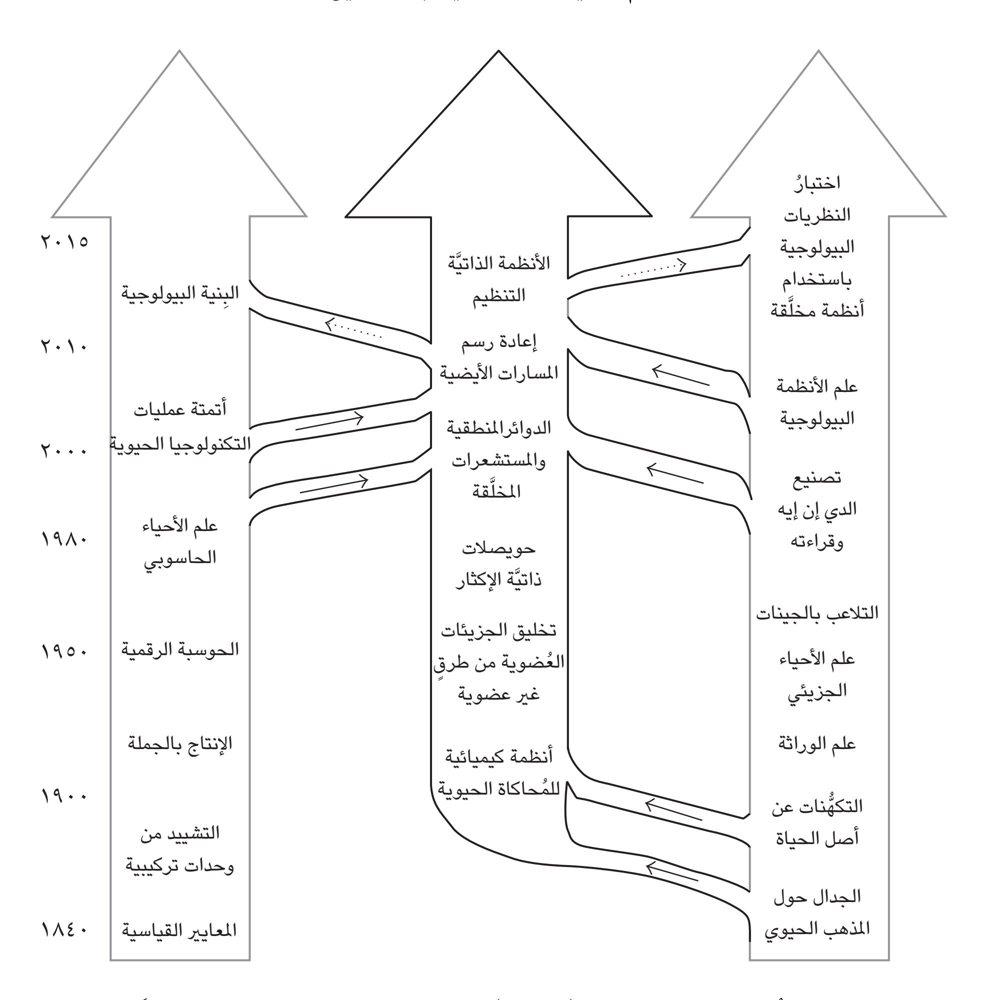
منذ منتصَف التسعينيَّات ظهر العديد من المقترحات لإنشاء مكتباتٍ من وحدات دي إن إيه التركيبية، بحيث يمكن ربطُها معًا بعددٍ لا يُحصى من الطرق لتؤدِّيَ شتى الأغراض، وأُجرِيَت بعض الدراسات المبدئية على هذا بالفعل. وفي عام ٢٠٠٣، قطع توم نايت ودرو إندي خطوةً عمليةً كبرى في طريق إنشاء مكتبة القطع القياسية لعلم الأحياء التخليقي، حينما أطلَقا «سجلَّ القطع البيولوجية القياسية»، وصمَّما مسابقةً عالميةً بين الطلاب للتشجيع على الإسهام في بنائها واستخدامها. صُمِّمت عناصرُ هذه المكتبة لتتوافق مع آلياتٍ معيَّنة للتجميع والتركيب، بحيث تضمُّ جينات، وتسلسلات دي إن إيه مسئولة عن إدارة عملية نسخ الجينات لتكوين آر إن إيه مرسال، وتسلسلات أخرى تتأكد من استنساخ دي إن إيه، وتسلسلات تُهيئ القطع للتركيب معًا؛ ممَّا يُتيح المرونة اللازمة للتجميع. وبعض هذه الجينات يمكن تركيبه هو نفسه من وحداتٍ تركيبية أصغر؛ ليتمكَّن المصمِّمون من الاختيار من بين الوحدات الصغرى المختلفة لتمنح البروتيناتِ الناتجةَ أشكالًا فراغية متباينة. وقت كتابتي لهذا الكتاب، يحتوي السجلُّ على نحو ٢٠ ألفَ قطعة، أغلبها مُخصص للاستخدام في البكتيريا، لكن بعضها يُستخدَم في كائناتٍ أخرى. السجلُّ مفتوح تمامًا للاستخدام (رابطه هو parts.igem.org)، كما يمكن لأيِّ معمل أكاديمي أن يطلب الحصولَ على نسخةٍ مادية من هذه القطع.

يميل أنصارُ مكتبات القطع البيولوجية، عند تصميم هذه القطع المجردة وتسميتِها، إلى استخدام لغةٍ تؤكد الطبيعة الهندسية لهذا التوجُّه، وتُبعده عن علوم علم الأحياء التقليدية. من الأمثلة الواضحة على هذا استخدامهم لكلمة «الهيكل» للتعبير عن الكائن المضيف. في بداية عصر الإلكترونيات وقبل اختراع لوحات الدوائر المطبوعة، كانت الجراموفونات والتليفزيونات وأجهزة البث الإذاعي تُبنى بتجميع مكوناتها وتثبيتِها على صندوقٍ أو لوحة من معدنٍ خامل تُسمى بالهيكل، الذي تُثبَّت فيه مقابسُ التوصيل لتحملَ المكونات اللازمة ليؤديَ الجهاز وظيفته كأنبوب الانبعاث الكهروحراري (الأنبوب المفرغ) مثلًا. الإشارة إلى الخلايا المضيفة التي ستستوعب التشكيل البيولوجي التخليقي باسم الهيكل تُشجع المهندسين على التعامل معها باعتبارها هيكلًا خاملًا يُمكننا تجاهلُه. وهذا افتراضٌ يستحق المُساءلة، على أقل تقدير. فحتى أبسط كائنٍ بكتيري على الإطلاق هو أعقدُ بما لا يُحصى من التشكيل الجيني الذي سيستقبله؛ فقد تطورَت الخلايا لتستجيب

فسيولوجيًّا لما يطرأ من تغيراتٍ في احتياجاتها للطاقة والمواد الخام (مثل تلك التغيرات التي قد تتسبَّب فيها الأنظمةُ التخليقية)، كما أنها تطورَت لتُكافح غزو المنظومات الجينية الأخرى كالفيروسات. ما زلنا لا نعرف إلا قليلًا عن العالم البيولوجي حتى إنه من المستحيل أن نعرف سلفًا ما إذا كانت البروتينات الناتجة من التشكيل البيولوجي التخليقي لن تتفاعلَ مباشرةً تفاعلًا غيرَ متوقَّع مع أيٍّ من مكونات الخلية المضيفة. في بعض المشروعات نجحَت هذه الافتراضات التبسيطية، وباءت بالفشل في مشروعاتٍ أخرى. من المثير للاهتمام أن أغلب المشروعات الناجحة التي سنستشهد بها لاحقًا في هذا الكتاب لم تتمَّ بطريقة انتقاء قِطَع قياسية من مكتبة، وحتى عندما كانت تتم باتباع هذه الطريقة احتاجت عملية البناء إلى مجهودٍ مُضنٍ من إعادة التصميم والتحسين. سنتعرض مجددًا في الفصول اللاحقة لمناقشة ما إذا كانت المنهجيَّة الهندسية وتشبيهاتها قيِّمة لنا بالفعل، أو كانت غير ذلك. فعلم الأحياء التخليقي لا يزال علمًا يافعًا يخضع لمؤثراتٍ شتى (شكل ١-٦)، ومن المبكر جدًّا أن نعرف أي هذه المنهجيات سيربح في النهاية.

تطبيق المفاهيم البيولوجية في الهندسة

من الجدير بالاهتمام أن مشروع علم الأحياء التخليقي ككلٍّ، وشبكة العلوم المتداخلة التي أثمرَته، جمع علماء الأحياء مع المهندسين للعمل معًا، مما أتاح لكلٍّ منهم قدرًا كبيرًا من الاحتكاك بمجال الآخَر. حاول المهندسون، بدرجاتٍ متفاوتة من الغرور أو التواضع، أن يحملوا علماءَ الأحياء على الاقتناع بالميزات التي زعَموها لمنهجية العمل الهندسي. وحاول علماء الأحياء، أيضًا بدرجاتٍ متفاوتة من الغرور أو التواضع، أن يحملوا المهندسين على الإعجاب بالطريقة «البيولوجية» في البناء والصيانة والتطور. وعندما تلاقَت معرفتا الفريقَين ومجهوداتهم كما يجب، خرَجَت لنا مشاريعُ مثيرة للاهتمام تسعى لاستخدام الأنظمة الحية في حلِّ مشاكل اعتدنا أن نراها متأصِّلةً في العالم غير العضوي، عالم السيليكون والصخر والفولاذ. ينتمي بعضُ هذه الأنظمة للعالم الجزيئي حيث تُستخدَم جزيئات دي إن إيه لحمل معلوماتٍ مشفَّرة، أو يستخدم دي إن إيه لإجراء عملياتِ حوسبة متوازية شديدة التشابك في حقولٍ معقَّدة كفكِّ التشفير. تعمل أنظمة أخرى على نطاقٍ أكبر بكثير، حيث تهتمُّ بتشييد أبنيةٍ تستطيع التكيُّف مع بيئتها أو تتعافى تلقائيًّا من الأضرار التي تنالها.



شكل ١-٦: تُمثل الأسهم مسارًا زمنيًّا تقريبيًّا لتطور علم الأحياء التخليقي، موضحةً أبرزَ تأثيرات علوم علم الأحياء التقليدية والهندسة التقليدية، بالإضافة إلى الإسهامات التي بدأت تحدث في الاتجاه المُعاكس.

الوقت الحاليُّ أبكرُ من أن نحكم إذا ما كان علم الأحياء التخليقي سيترك تأثيرًا ذا بالٍ على المجالات الهندسية، أم أنه سيظلُّ مقتصرًا على بضعِ دراسات لإثبات الفكرة لا أكثر. بل إنه أبكرُ من أن نستطيع التنبُّؤ بثقةٍ بالتأثير الشامل لعلم الأحياء التخليقي على أي

مجال على الإطلاق. سنتعرض في الفصول من الثالث إلى السابع إلى دراساتٍ عن التطبيقات المبكرة لأفكارِ علم الأحياء التخليقي في العديد من المشكلات العالمية، وسنُناقش فيها كلًّا من الجانب العلمي والمشكلات العَملية بين التصميم والاستخدام؛ سواءٌ كان لأغراض تِجارية أو إنسانية، بينما سنُناقش في الفصل الثامن والأخير ردودَ الأفعال السياسية والفنية والثقافية الحاليَّة على هذه التكنولوجيا. أرجو أن تساعد المعلوماتُ المطروحة في هذه المقدمة القصيرة جدًّا القارئ المهتم على تكوين رأي مستنير خاص به، حتى وإن كان رأيًا مبدئيًّا.

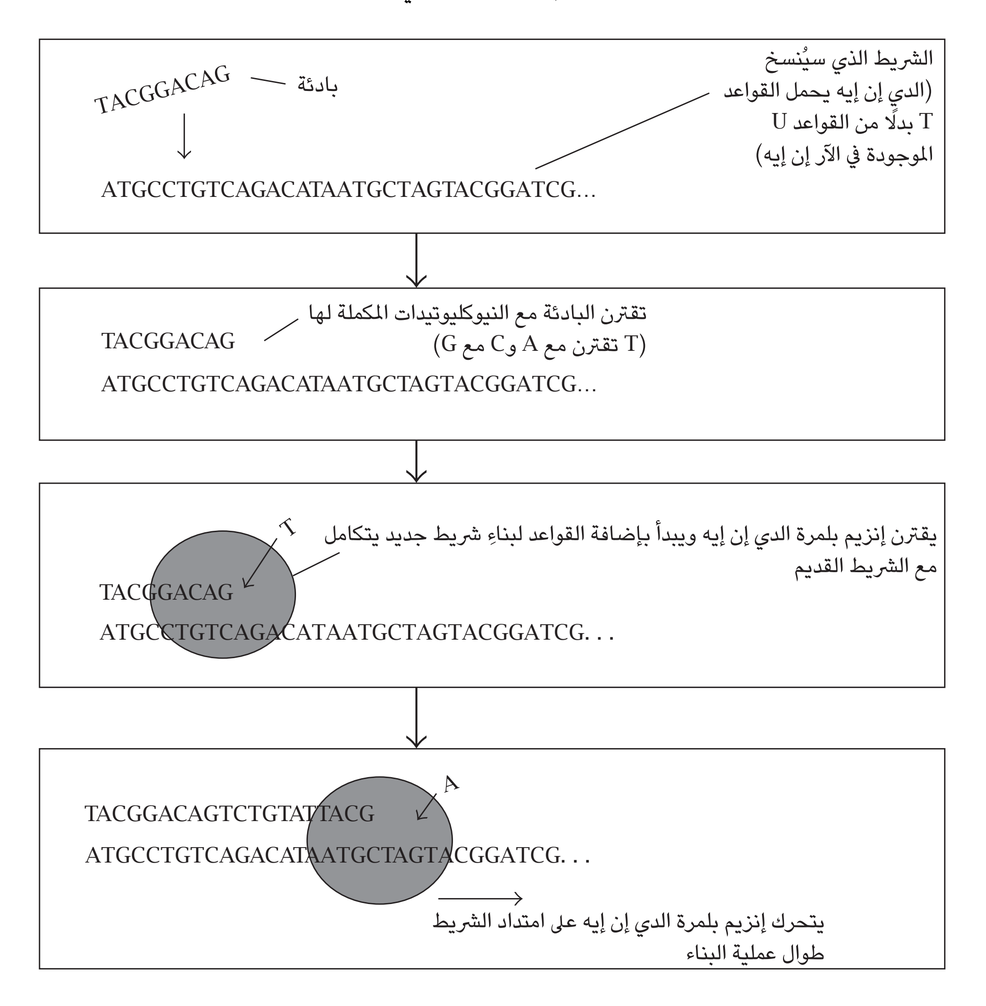
الفصل الثاني

آليات علم الأحياء التخليقي

قراءة لغة الحياة والكتابة بها

يعتمد علم الأحياء التخليقي، أو على الأقل الجزء الذي يهتمُّ بالتعديل في الخلايا الحية منه، على قراءة وكتابة تسلسلاتِ قواعد الدي إن إيه المكوِّنة للجينات. يكاد إجراء التعديل يقتصر على المستوى الجيني؛ لأن الجينات تُتوارَث؛ لذا لا نحتاج إلى هندستها إلا مرةً واحدة. وهذا يجعل بمقدورنا التعايُشَ مع التقنيات الهندسية التي لا يعول عليها؛ فبإمكاننا أن نتقبَّل تطبيقَ التعديل المطلوب بدقةٍ ولو على خلية واحدة فقط وسط الملايين، ما دام بإمكاننا تهيئةُ البيئة المحيطة بحيث لا ينجو فيها إلا الخليةُ المعدَّلة، فتتكاثر وتُسيطر على طبق الاستنبات، تاركةً الخلايا التي أخفقنا فيها ميتة.

قراءة («تعيين تسلسل») دي إن إيه مهمةٌ لسببين رئيسيين: أولًا لكي نتمكَّن من تحليل الجينات وأجزاء الدي إن إيه التي تتحكَّم في تفعيل الجينات الموجودة طبيعيًّا، وثانيًا لكي نستوثقَ من صحة التسلسلات التي نُحاول كتابتها. ابتُكِرَت أشهرُ طريقة لقراءة تسلسل دي إن إيه في معمل فريد سانجر في عام ١٩٧٧. تُسمى هذه الآلية «إنهاء السلسلة»، وتقوم على استخدام إنزيم بَلْمرة الدي إن إيه الموجودِ في الخلايا طبيعيًّا، وهذا الإنزيم ما إن يجد شريطًا مفردًا من الدي إن إيه، فإنه يقوم بصُنع الشريط المقابل المكمِّل له. لكن لا يمكن لإنزيم بلمرة دي إن إيه أن يبدأ عمله على شريط دي إن إيه مفردٍ تمامًا، لكنه يمكن أن يعمل بدءًا من مقطع فيه شريطٌ مزدوج بالفعل. لذا لا بد أن نُضيف بادئةً لكي تبدأ عملية النسخ، وهي تسلسلٌ قصير من قواعد دي إن إيه مُفرد الشريط، بحيث يتكامل مع الجزء الذي نرغب في قراءته من شريط الدي إن إيه المفرد الأصلي (ومن ثَم



شكل ٢-١: تسمح البادئات لإنزيم بلمرة الدي إن إيه بتكوين شريط دي إن إيه جديد، يتكامل مع الشريط الأصلي.

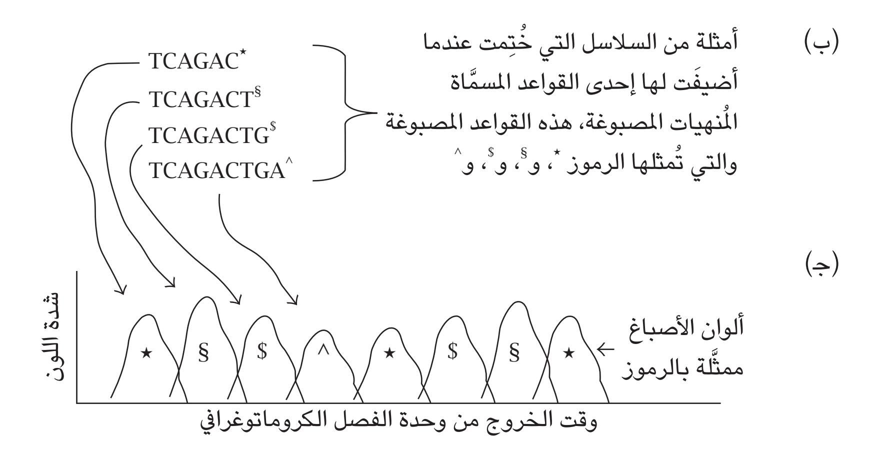
سيقترن به). ترتبط البادئة بالشريط المفرد فيصبح جزءٌ صغيرٌ من الشريط مزدوجًا، فيأتي دور إنزيم بلمرة الدي إن إيه ليعمل على إكماله (شكل ٢-١). تبدو الحاجة إلى استخدام بادئةٍ وكأنها تُشكل معضِلةً ما دام يتعيَّن على الباحث أن يعرف جزءًا على

شكل ٢-٢: يمكن قراءة التسلسلات المجهولة بإلحاقها بقطعة دي إن إيه معروفة التسلسل، حيث يمكننا تصميمُ بادئةٍ لها. في هذا الشكل، تمثل المستطيلات أشرطة مفردة من الدي إن إيه.

الأقل من التسلسل الذي يُحاول قراءته قبل أن يبدأ في القراءة؛ لكن عمليًّا هناك آلياتٌ عديدة تُمكننا من أن نصل قطعةَ دي إن إيه تسلسُلها معروفٌ بقطعةٍ أخرى لا نعرف تسلسلها، ومن ثَم يُمكننا أن نُصمم البادئة بحيث تقترن بالتسلسل المعروف (شكل ٢-٢).

عادت علينا المقدرةُ على صنع شريط مكمل من شريط مفرد موجود لدينا بفوائدَ شتى. فمثلًا، بفصل الشريط المزدوج الذي تكوَّن توًّا إلى شريطين، وتَكرار العملية مِرارًا وتَكرارًا يمكن للباحثين الحصول على ملايين النسخ من قطعة وحيدة من الدي إن إيه، في عمليةٍ تُسمى بتفاعل البلمرة التسلسلي «بي سي آر»، وسنأتي على ذكرها مرةً أخرى لاحقًا في الكتاب. لكن يظلُّ النسخ وحده غيرَ كافٍ على الإطلاق لنعرف أي شيء عن التسلسل الأصلي. ولكي نتمكن من قراءته فعلينا أن نُلوث التفاعل عمدًا بالقليل من القواعد المعدَّلة بطريقتين: الأولى أن تحمل صبغة (بحيث يكون لكلِّ نوع من القواعد

A, T, G, C لونٌ مختلف)، والثانية أنها لا تملك الروابط الكيميائية اللازمة لكي ترتبط بها القاعدةُ التالية في السلسلة، وبذلك تُنهي السلسلة. وعليه ففي كل خطوة من التفاعل هناك احتماليةٌ صغيرة أن تستخدم إحدى هذه «المُنهيات المصبوغة» المعدَّلة بدلًا من القواعد الطبيعية. سيمنع هذا استمرارَ إضافة القواعد وإطالة السلسلة، وسيُعطي السلسلة غير المكتملة لونًا مميزًا يعتمد على آخرِ قاعدة مكملة أضفناها (شكل ٢-٣).



شكل ٢-٣: تعتمد تقنية سانجر لقراءة تسلسُل القواعد على الاحتمالية الضئيلة لاستخدام قاعدةٍ مصبوغة تُنهي السلسلةَ أثناء عملية إنتاج الشريط المكمل.

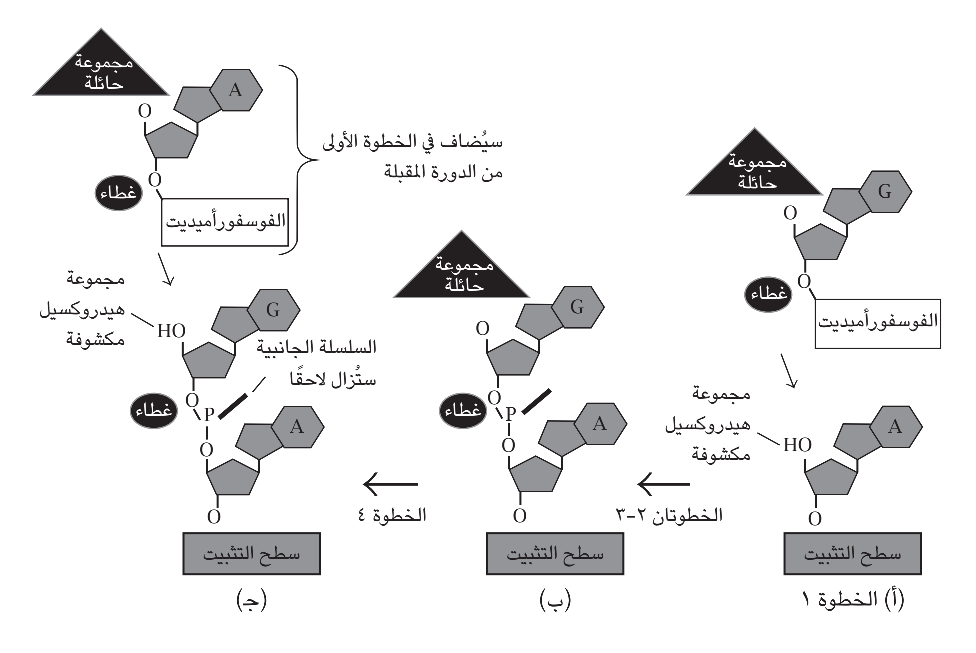
سينتج عن هذا خليطٌ من السلاسل بألوانٍ مختلفة وأطوالٍ متفاوتة. ومن ثَم يدخل هذا الخليط في وحدة الفصل الكروماتوغرافي، فتخرج منها جزيئات دي إن إيه مرتبةً حسَب طولها. وفي النهاية تُسجل أداة للفحص اللوني تتابع الألوان الذي تراه بمرور السلاسل المرتبة حسَب الطول من خلالها سلسلة تلو أخرى، وتتابع الألوان هذا يُعبر

تعبيرًا مباشرًا عن ترتيب القواعد في الشريط المكمل الجديد الذي صنَعْناه، ويمكننا بسهولةٍ أن نستنتج منه تسلسُلَ الشريط المفرد الأصلي.

في وقتنا الحاضر، تجري كلُّ خطوات عملية قراءة الدي إن إيه أوتوماتيكيًّا، وبإمكان جهاز واحد إجراء مئات العمليات في الوقت نفسه (بل ملايين العمليات في بعض الأجهزة). وهذا مفيد لأن ثمة حدًّا لطول قطعةِ دي إن إيه في تسلسلٍ قبل أن تُشكل أخطاء عشوائية مشكلات. ولهذا السبب فمن المعتاد أن نقسم قِطَع الدي إن إيه الطويلة إلى أجزاءٍ أقصَر قبل أن نُحاول قراءتها. ومن ثَم تستخدم خوارزميات حاسوبية لتدقق في الآلاف من هذه التسلسلات القصيرة، وتحدد مساحات التداخل بينها، وتستنتج التسلسل الطويل الأصلي الذي اشتُقَّت منه كلُّ هذه التسلسلات القصيرة.

أما الكتابة بلغة الدي إن إيه فتجري بإحدى طريقتين رئيسيتين. الأولى هي تصنيع القطعة المطلوبة كاملةً بتقنيات تخليق الدي إن إيه، والأخرى هي قصُّ القطع المفيدة من تسلسل دي إن إيه آخر من كائنٍ ما، سواءٌ كان التسلسل طبيعيًّا أو سبق هندسته وراثيًّا، ومن ثَم وصل هذه القطع معًا. وغالبًا ما تدخل في عملية اللصق هذه قطعٌ قصيرة من الدي إن إيه المخلَّق كُليًّا تحمل تسلسلًا لا نجده في الطبيعة؛ لذا فعادةً ما نحتاج إلى قدرٍ من تخليق الدي إن إيه. وعملية بناء دي إن إيه من الصفر عمليةٌ كيميائية أكثر منها بيولوجية. فمن الصعب أن نصل الوحداتِ البنائيةَ (النيوكليوتيدات) معًا دون استخدام الإنزيمات البيولوجية؛ لذا تعتمد العملية الكيميائية الأكثر شيوعًا على البدء بنيوكليوتيدات معدَّلة، بحيث تحتوي على تركيبٍ نشط كيميائيًّا يسمى الفوسفورأميديت في الموضع الذي تتَّصل فيه النيوكليوتيدات بعضُها ببعض. قد تتسبَّب العملية الكيميائية المسئولة عن ربط هذه النيوكليوتيدات في أن تُكوِّن النيوكليوتيدات روابطَ أخرى على جانبَيها، أو أن يرتبط طرَفَا السلسلة بعضهما ببعض. لهذا السبب تحتوي النيوكليوتيدات المعدَّلة على «أغطية» كيميائية واقية في المواضع التي قد تكون نشطةً كيميائيًّا لتمنعها من التفاعلات غير المرغوب فيها. تُنزع هذه الأجزاء الواقية (بالتعرض لحمض مثلًا) عندما تنتهي عمليةُ تخليق الدي إن إيه، تاركةً لنا شريطَ دي إن إيه عاديًّا.

تبدأ العملية الفعلية لتخليق دي إن إيه (شكل ٢-٤) بنيوكليوتيدة واحدة تُثَبَّت إلى سطح مادي، وتُضاف إليها نيوكليوتيدةٌ تلو الأخرى مكوِّنةً سلسلة، وتُجري كل عملية إضافةٍ في دورةٍ من أربع خطوات. لنفترض مثلًا أننا نريد أن نصنع التسلسل A–G–A–T



شكل ٢-٤: تخليق دي إن إيه كيميائيًّا: انظر في النص الرئيسي لتجد شرحًا تفصيليًّا للخطوات.

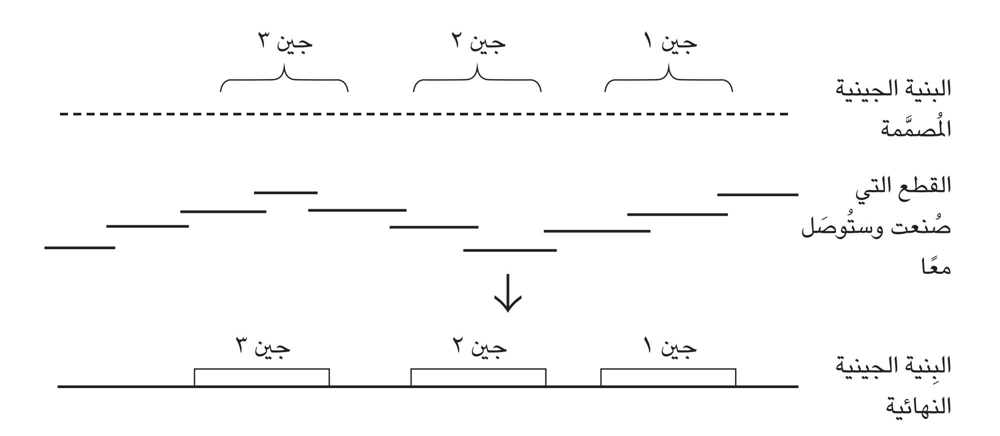
... وأن النيوكليوتيدة A الأولى مرتبطةٌ بسطح التثبيت بالفعل تاركةً «طرَفَها» الآخر (مجموعة هيدروكسيل) مكشوفًا ليرتبط بالنيوكليوتيدة التالية (شكل ٢-٤أ). في الخطوة الأولى من أول دورة إضافة، يدخل إلى غرفة التفاعل بعضٌ من جزيئات فوسفورأميديت القاعدة G «المنشطة» بتعريضها لعاملٍ حفَّاز. سرعان ما يتفاعل الفوسفورأميديت مع مجموعة الفوسفات المكشوفة في القاعدة A، لتتكوَّن لنا السلسلة القصيرة A-G، المتصلة بروابطَ غريبةٍ ومختلفة عن مَثيلتها الطبيعية وملحَق بها سلسلةٌ جانبية (شكل ٢-٤ب). ليس لفوسفورأميديت القاعدة G الواردةِ مجموعةُ هيدروكسيل حُرة؛ لأنها مغطَّاة بـ «مجموعةٍ حائلة» تمنعها عن التفاعل لتقليلِ احتمالية حدوث «تأتأة» (أي تَكْرار الحرف أكثرَ من مرة) بإضافة أكثر من G واحدة. في الخطوة الثانية تُستخدَم عملية كيميائية لوضع غطاءٍ واقٍ على أيِّ مجموعة هيدروكسيل قد تكون مكشوفةً لمنع القواعد التالية من الارتباط بها. الخطوة الثالثة خطوة أكسدة، وبها تصير الرابطة الجديدة

المتكونة بين القاعدتين طبيعيةً أكثر، على الرغم من أنها لا تزال تحمل مجموعةً جانبية، وهذه الخطوة تجعل السلسلة أكثرَ استقرارًا. في الخطوة الرابعة، تُنزَع «المجموعة الحائلة» عن النيوكليوتيدة G التي أضيفت توًّا فتكشف عن مجموعة هيدروكسيل، سترتبط بها النيوكليوتيدة التالية (شكل ٢-٤ج). وستجري الدورة الثانية بالطريقة نفسها لكن بإضافة فوسفورأميديت القاعدة A إلى السلسلة ليُصبح لدينا التسلسلُ A-G-A، وفي الدورة الثالثة سنُضيف فوسفورأميديت القاعدة T لنحصل على التسلسل A-G-A-T، وهكذا. في نهاية العملية تتحرر سلاسلُ دي إن إيه من الرَّكيزة المثبتة عليها، ثم تُعالج كيميائيًّا لإزالة أيِّ أغطية واقية ومجموعات حائلة، وللتخلص من السلاسل الجانبية الملحقة بالروابط بين النيوكليوتيدات لتُصبح روابط فوسفات ثنائي الإستر كالتي نجدها في الدي إن إيه الطبيعي. وبصنع أكثر من سلسلة ننقِّي العينة بانتقاء السلاسل ذات الطول الصحيح والتخلُّص من السلاسل التي ربما فاتتها نيوكليوتيدةٌ ما، ومن ثَم حَجَب غطاءٌ واقٍ مجموعةَ الهيدروكسيل فيها (في الخطوة الثانية من أي دورة) فبقيَت على قِصَرِها. أما إذا أردنا الحصول على قطعٍ مزدوجة الشريط، فيُمكننا إما أن نصنع كلًّا من الشريطَين على حِدةٍ ونخلطهما معًا، أو نصنع بادئةً قصيرة ونخلطها مع شريطٍ طويل واحد، ونستخدم إنزيم البلمرة ليُكوِّن بقية الشريط كما في شكل ٢-١.

عملية تصنيع دي إن إيه المُفصلة هذه عملية سريعة، وباتت الآن تُجرى أوتوماتيكيًّا، فصار من الممكن إتمامُ العديد من التفاعلات بالتوازي (في بعض التطبيقات تصل إلى مئات الآلاف). لكنها ليست عمليةً مثالية، فالاحتمالية الصغيرة لحدوث أخطاء في كلِّ خطوة تعني أننا محدودون بطولِ قطع الدي إن إيه التي يمكن أن نصنعَها بكفاءة؛ وهذا الحدُّ يبلغ حاليًّا نحو ألف نيوكليوتيدة، أي طول جين صغير، مع مراعاة أن ٣٠٠ نيوكليوتيدة هو الطول الأجدى اقتصاديًّا. ولذلك تُصنع الأشرطة الطويلة عديدة الجينات بوصل قطعٍ أقصر. ولهذا طرقٌ كثيرة، لكن من أكثرها شيوعًا تقنية جيبسون للتجميع، والمسماة تيمُّنًا باسم مبتكِرها دان جيبسون.

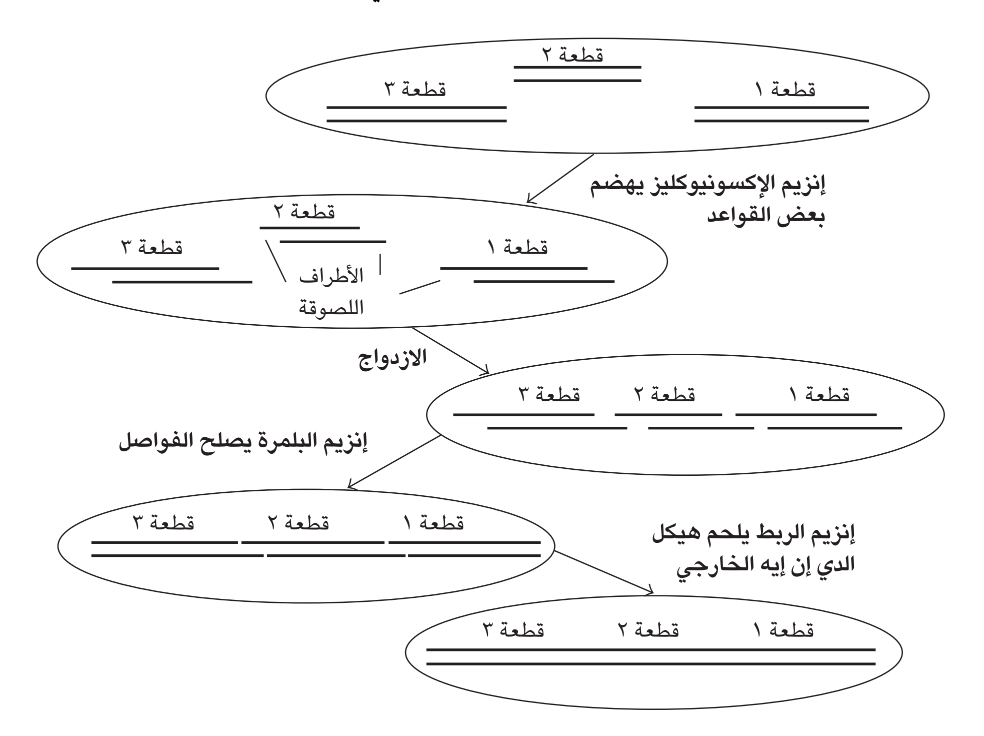
العامل المشترك بين آليَّة جيبسون للتجميع وبين كل طرق التعديل في الدي إن إيه تقريبًا، هو أنها تعتمد على قدرة أي شريطَي دي إن إيه منفصلَين، لكن متكاملين، على الازدواج معًا. عندما ننوي تخليق قطع صغيرة من دي إن إيه لتجميعها لاحقًا، مُكوِّنين

بِنية عديدة الجينات، لا نجعل التسلسلات تتابع بدقة، وإنما نجعل فيما بينها قدرًا من التقاطع، بحيث تكون آخِرُ ثلاثين نيوكليوتيدة في قطعةٍ ما مماثلةً لأول ثلاثين في القطعة التالية (والثلاثون هنا عددٌ تقريبي وليس بقاعدة دقيقة) كما في شكل ٢-٥. وفي الظروف الطبيعية لا يتكرَّر تسلسلٌ طويل من النيوكليوتيدات في أكثر من جزء؛ لذا سيكون التقاطع بين القطعة الأولى والثانية مختلفًا تمامًا عن التقاطع بين الثانية والثالثة، وهلمَّ جرًّا.



شكل ٢-٥: بناء قطعةٍ طويلة من الدي إن إيه من خلال تصميم قطع أقصرَ بنهايات متداخلة تُوصَل بتقنية جبسون للتجميع (شكل ٢-٦).

يُضاف إلى قطع الدي إن إيه مزدوجة الشريط التي نرغب في وصلها معًا إنزيمٌ بإمكانه أن ينتزع بِضع قواعدَ من أحد الشريطين المزدوجين فقط في كلٍّ من طرَفَيِ القطعة الواحدة، تاركًا «طرفَين لَصوقين»: أي يمتدُّ من الطرفَين شريطٌ مفرد جاهز للازدواج مع التسلسل المكمل له (شكل ٢-٦). إن صُمِّمَ كل شيء بدقة، فإن التسلسل المكمل الوحيد الذي يستطيع أن يقترن مع الطرف اللصوق الأيمن في القطعة الأولى سيكون لا محالة الطرَفَ اللصوق الأيسر للقطعة الثانية، وهكذا. عندما يكتمل الاقتران (ويُسمى أيضًا «الازدواج») بين القطع، سيكون الناتج سلسلة من دي إن إيه مرتبة ترتيبًا صحيحًا ومتماسكة بفضل الازدواج بين النيوكليوتيدات المتكاملة، مع وجود بعض الفراغات في

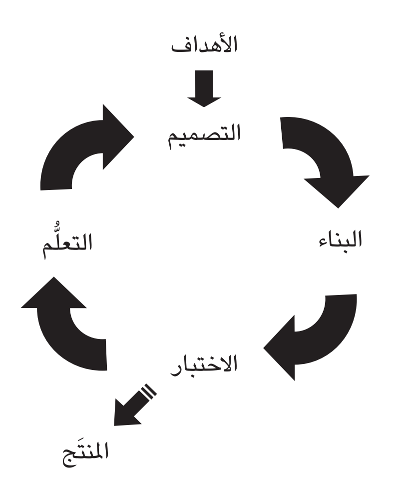


شكل ٢-٦: تعمل تقنية جبسون للتجميع بانتزاع جزءٍ قصير من أحد الشريطَين ليُصبح «طرفًا لصوقًا» سيلتصق بآخَر فتتكوَّن سلسلة دي إن إيه كاملةٌ من القطع في النهاية. يمثل كلُّ خطٍّ شريطَ دي إن إيه مفردًا.

هيكل السلسلة في المواضع التي انتزع فيها الإنزيم قواعدَ أكثرَ مما ينبغي. يمكن لإنزيم بلمرة الدي إن إيه الآن أن يستخدم المعلومات التي يحملها الشريط السليم ليملأَ هذه الفراغات في الشريط المكمل له، ثم يأتي إنزيم ربط الدي إن إيه ليلحم هيكل الدي إن إيه الخارجي مكوِّنًا شريطًا طبيعيًّا مزدوجًا متماسكًا من الدي إن إيه. عمليًّا، لا تجري هذه التفاعلات على نحوٍ مثالي دائمًا، ولا بد من قراءة التسلسل بعدها للتحقُّق منها. يمكن إصلاح الأخطاء بآلياتٍ عديدة لتعديل الدي إن إيه، منها على سبيل المثال «تفاعل كريسبر» الذي سنتناوله لاحقًا.

التصميم والبناء

تُمثل آليات قراءة الدي إن إيه وكتابته الحاجزَ التكنولوجي الذي بانزياحه فُتِحَت أمامنا أبوابُ علم الأحياء التخليقي، بالضبط مثلما فتحت القراءة والطباعة البابَ لتخزين المعارف في الكتب والمكتبات. وفي كِلتا الحالتين، ليست التقنية نفسها ما يُساعدنا في العملية الإبداعية ويُقرر عنا ما يتعيَّن كتابته. لكن تقع مختلِفُ آليات صنع الأنظمة الجينية في مساحة بين نقيضَين. أحدهما يمكن تمثيله بالتطور الطبيعي، ويقوم على جولات متوالية من التغييرات العشوائية تتبعها عمليةُ انتخاب؛ أما الآخَر فيعتمد على التصميم العقلاني لكل عنصرٍ اعتمادًا على مبادئ أولية. وبينهما ما لا يُحصى من المسارات العملية الهجينة. تمر كل جزئية في المنظومة الجينية بـ «الدورة الهندسية» في المعتاد (شكل ٢-٧). ولأنه يسهل إعادة إنتاج المنظومة الجينية بعد أول مرة بإكثار الخلايا المضيفة، يقع أغلب التكلفة في مرحلتَي التصميم والاختبار، وليس في مرحلة الإنتاج النهائي.

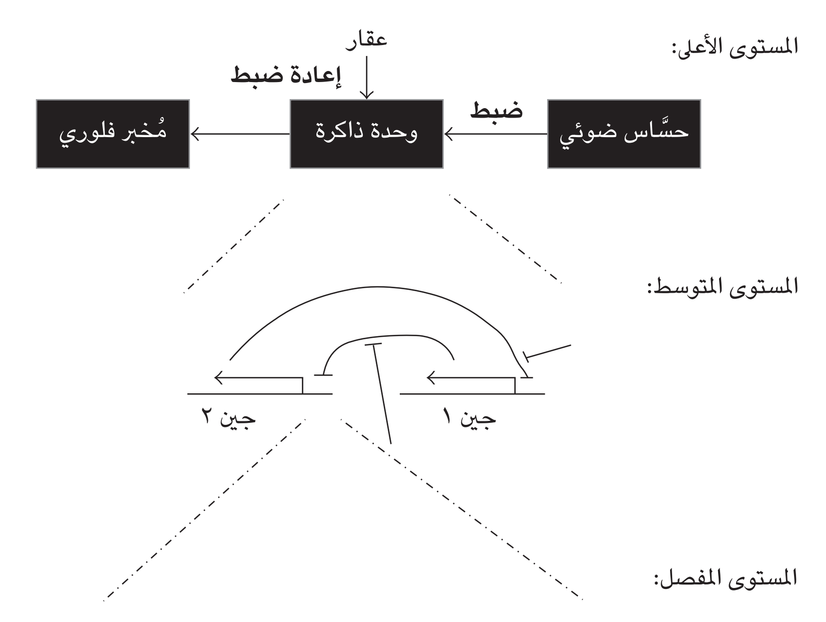


شكل ٢-٧: الدورة الهندسية الشائعة في مجالاتٍ هندسية عدة، وفيها علم الأحياء التخليقي.

مثل أي فرع آخر من فروع الهندسة، تبدأ عملية التصميم بإرساء أهدافٍ واضحة، ومنها نتوصَّل إلى معايير نجاح المشروع، والمواصفات التي لا بد أن يُحققها المنتج النهائي.

عادةً ما تركز المرحلة التالية في التصميم على تصور آلية يمكن أن تصل بنا إلى هذه المواصفات من ناحية التوليف بين عدة وحدات تركيبية، مع تأجيل تفاصيل كلٍّ منها إلى وقت لاحق. يُشبه التصميم على هذا المستوى ما يقوم به مُهندسو الإلكترونيات عند وضع مسوَّدة لدائرة ما بالتوليف بين وحدات تركيبية كالمضخم والمُرشِّحات، أو كما يُلخص المبرمجون أفكارَهم في خرائطِ تدفُّق أو أشباهِ أكواد. وتكمن فائدتها في أنها تساعد على تصميم مسوَّداتٍ عديدة والمقارنة بينها بدون استنزاف الكثير من الوقت في التفاصيل. قد تشمل عمليةُ المقارنة بين التصاميم المتنافسة استخدامَ برامج المحاكاة الحاسوبية؛ حيث إنها أسرعُ بكثير من التنفيذ البيولوجي، وقد تُستخدَم نتائج هذه المحاكاة مرشدًا لنا في عملية التعديل على التصميم، ومن ثَم نُجري المحاكاة مرةً أخرى حتى نصل إلى النتائج المرجوَّة من النظام. من أبرز مميزات النمذجة الحاسوبية أنها تسمح للمصممين بمحاكاة النظام مع إحداث فروقات طفيفة في القيم العددية لعوامل مثل كفاءة إنزيم ما، أو المهلة قبل تفعيل جينٍ معيَّن. يمكن لهذا أن يُدلل على ما إذا كان التصميم يتحمل قدرًا من التغيُّر في هذه العوامل، وعمومًا كلما كان النظام يسمح بوجود تغيرات كبيرة كان أكثرَ نفعًا لنا، أما الأنظمة التي لا تعمل إلا في نطاق حدود ضيقة جدًّا فيجدر بنا تجنبها.

ما إن يستقرَّ الفريق على تصميمٍ واعد، يبدأ العمل على تصميم التفاصيل الداخلية للوحدات التركيبية. وحسبما تفرض عليهم درجة التجريد في التصور الأوَّلي، قد يُضطرُّ العلماء إلى تقسيم الوحدات التركيبية المكوِّنة للنظام إلى وحداتٍ تركيبية فرعية، بل ربما يحتاجون إلى تَكرار هذه الدورة مراتٍ عديدة قبل أن يصلوا إلى مستوى تسلسلِ قواعد الدي إن إيه المنشود (شكل ٢-٨). يمتاز تناولُ النظام بهذه الطريقة، التي ليست حكرًا على علم الأحياء التخليقي بأي حال، بأنه ما إن يُتَّفَق على المواصفات والمعايير المطلوبة، يمكن نظريًّا العمل على المسائل الجزئية كل على حدة، بل وربما يقوم بذلك أناس مختلفون في أماكن مختلفة. لكن عمليًّا يختلف الأمر عن هذا بعض الشيء. فعند تصميم دي إن إيه، على سبيل المثال، من الحكمة عمومًا أن نتجنبَ تَكرار تسلسل طويل من النيوكليوتيدات يظهر في أكثر من موضع في السلسلة لأن هذا سيُشجع الخلايا المضيفة على إجراء عملية تعديل جيني تُسمى التخليط الجيني ستُغير في الجزء المستحدث أو حتى تتخلص منه. لذا لا بد من التفكير في التفصيلات الداخلية للأجزاء المختلفة وتأثيرها بعضها على بعضٍ في مرحلة ما.



شكل ٢-٨: التصميم بمستوياتٍ متباينة من التجريد: المستوى الأعلى به «صناديق سوداء» بدون خوضٍ في التفاصيل الداخلية، وتزداد التفاصيل في المستويات الأدنى في المخطط.

الوحدات التركيبية الجاهزة للتجميع

بعد تصميم الوحدات التركيبية وتنفيذها واختبارها لتطبيق ما، يمكن نظريًّا أن تُستخدَم في تطبيقات أخرى كذلك. ومجددًا، تَشيع هذه الفكرة في الهندسة؛ فوحدة التضخيم نفسها تظهر في أجهزة عديدة، ومكتبة الرسوم البيانية نفسُها تظهر في مشاريع برمجة كثيرة، ونفس محرك البنزين قد يستخدم في مجموعة متنوعة من جزازات العشب، والمضخات والمناشير الكهربية. لذلك يسعى علماء علم الأحياء التخليقي المؤمنون بتشارك المجتمع العِلمي للإسهام مجانًا بوحداتهم التركيبية في مكتبات مثل «سجلِّ القطع البيولوجية القياسية» (http://parts.igem.org/Main_Page)، وبإمكان أي من علماء علم الأحياء التخليقي أن يطلبها ويستخدمها. بإمكانهم أيضًا أن يُجْروا تعديلاتهم عليها، بل ربما يُسهِمون مرةً أخرى في المكتبة بنسخهم المعدَّلة.

وجود مكتباتٍ للوحدات التركيبية المتاحة مجانًا، له تأثيرٌ هائل على عملية التصميم؛ لأنه ربما يكون من الأفضل من ناحية الوقت والمال المستخدَم في التطوير أن تُستخدَم وحداتٌ تركيبية جاهزة بالفعل، وأن تقتصر عمليةُ التصميم فيما بعدُ على قطعٍ تُساعد على الربط بينها، أو تؤدي وظيفة جديدة كليًّا. يعتمد المدى الذي توفر فيه هذه الوحدات الوقتَ فعلًا على مدى إلمامِنا بخصائص الوحدات القائمة ومدى حساسيتها لتغيُّر نوع الخلية المُضيفة والعوامل البيئية. بدأَت بعضُ قطاعات مجتمع علم الأحياء التخليقي في التعامل مع هذه المشكلة باقتراح مَعايير؛ في البداية بغرض القياس والاختبار، لكن ربما تستهدف في النهاية تعيين الحدِّ الأدنى من المواصفات الذي عنده تستحقُّ الوحداتُ التركيبية اسمًا ما. بنى العلماءُ المهتمُّون بهذا عددًا صغيرًا من الوحدات التركيبية، وحاوَلوا توصيفها بدقةٍ شديدة، مع أنه ما زال لا يمكن الإلمام بكلِّ الظروف المحتملة.

من الحُجج المتكرِّرة المؤيدة لضرورة التنبُّؤ الدقيق بتصرفِ كلٍّ من المكونات كل على حدة في مختلف السياقات والظروف: أن دقة المنتج النهائي محدودة بدقة أسوأ مكوِّن فيه. هذا القول يبدو وجيهًا، لكنه في الحقيقة مغلوط. فالممارسة الهندسية السليمة تستخدم أنظمة تحكُّم مغلقة، حيث يُعاد استخدام ناتج العملية، ويُعاد توجيهه كمُدخَل هذه المرة لإدارة العملية وتوجيهها فيما بعد. تُتيح هذه التغذية الراجعة أن نحصل على نظام عالي الدقة من مكونات منخفضة الدقة. ومن الدروس الأولى التي يتعلمها طالبُ الهندسة الكهربية أن ثَمة طريقَين أساسيين لعمل دائرة تضخيم كهربية بنسبة تضخيم، ولْتكن عشْرَ مرات. الأول لا يستخدم التغذية الراجعة، ويعتمد على استخدام ترانزستورات مواصفاتها معلومة بدقة شديدة؛ وهذا مكلِّف. أما الآخر فيُغذي الدائرة بجزء من الخرج حتى تنتقي الدائرة المقدار الذي تحتاج إليه من إشارة الدخل بما يكفي ليُصبح خرجُها عشَرة أضعاف الدخل؛ وهذه الدائرة يمكن أن تستخدم ترانزستورات رخيصةً لها هامشُ خطأ كبير. المكونات الوحيدة في هذه الدائرة التي يلزم أن تتصرَّف على نحو متوقَّع بدقة هي القِطَع القليلة المسئولة عن مسار التغذية الراجعة، وحتى هنا يشيع استخدام مكونات قابلة للضبط لتعويض الفارق بين السلوك المثالي والحقيقي. وفي علم الأحياء التخليقي، كما في الهندسة الكهربية، بالتصميم الذكي لدائرة تحكم مغلقة قد يُصبح النظام كله أكثرَ تقبُّلًا للتغيرات في أداء مكوناته.

بأخذ كل هذا في الاعتبار، نرى أن الموازنة بين مميزات وعيوب استخدام المكتبات القياسية للقِطَع المستخدَمة في علم الأحياء التخليقي تعتمد اعتمادًا كبيرًا على الغاية

النهائية. فللمشاريع قصيرة الأجل، كالمشاريع الطلابية، قد تكون هذه المكتباتُ ذاتَ فائدة كبيرة. فهي تُيسر عملية التصميم السريع وتجميع القطع بحيث تعمل جيدًا. أما في المشاريع الكبيرة التي تهدف لإنتاج أفضلِ تركيب ممكن من أجل تطبيقات عملية واقعية، فربما يكون من الأفضل أن تستثمر الوقتَ في تصميم كل شيء ليُلائم الغرض الدقيق المطلوب، وألا تستخدم الوحدات التركيبية الموجودة بالفعل إلا إذا كانت حقًّا تؤدي الوظيفة المرغوب فيها بدقة تامة. في ستة فقط من المشاريع الاثنين والثلاثين التي سنتعرض لها في الفصول القادمة استُخدِمَت مكتبات علم الأحياء التخليقي بتوسُّع. ينبغي ألا يغيب هذا عن الأذهان عندما نقرأ مزاعمَ مفادُها أن مكتبات القطع القياسية هي محورُ ميدان علم الأحياء التخليقي.

قد نحتاج إلى التضحية بفكرة التصميم المدروس من أجل إنتاج أنظمة مُثلى. فنحن لا نفهم بعدُ ما يكفي عن مواضيعَ مثل بِنْية الإنزيمات لنتمكن باستخدام مبادئ أولية من تصميم جين يحمل شفرةَ أفضلِ إنزيمٍ ممكن؛ لذا من الشائع أن يصنع علماء علم الأحياء التخليقي عددًا ضخمًا من النسخ المتشابهة من الجين، ثم ينتقوا الأفضل من بينها. أحيانًا يحتاج هذا منهم إلى مجهودٍ مُضنٍ في عمل اختباراتٍ كَمِّيَّة للجينات بالتتابع، لكن غالبًا ما يكون من الممكن وضعُ الجين المخلَّق داخل حيز وحدة تركيبية أخرى لا تسمح للخلايا بالنمو إلا بما يتناسب مع كفاءة عمل البروتين الذي يُنتجه الجين الجديد. وهكذا تزدهر الخلايا التي تحمل أفضلَ نسخٍ من الجين وتسيطر على طبق الاستنبات. ربما يتبع ذلك عدةُ جولات من التحورات في الجين الرابح لنرى إن كان من الممكن أن يصبح أفضل بتعديلات بسيطة. تحاكي هذه الآلية التطور الطبيعي، فهي ليست غيرَ عقلانية بمعنى كونِها اعتباطية، لكنها تَحيد عن فكرة «التصميم العقلاني» التي تعمل بالانتقال في اتجاهٍ واحد من المعرفة حتى المنتج النهائي.

إدراج الأنظمة المُخَلَّقة داخل الخلايا الحية

بعد الانتهاء من تركيب البِنية المُخَلَّقة، يَحين وقت إدراجها داخل خليةٍ مضيفة. غالبًا ما يتم ذلك ببنائها على قطعةٍ من دي إن إيه بإمكانها أن تستوطن الخلية، على الأقل مؤقتًا، لكنها تظلُّ منفصلة عن جينوم الخلية نفسه. ويعتمد الاختيار على نوع الخلية المضيفة وحجم البنية الجديدة. قد تضم الخلايا البكتيرية بطريقة طبيعية بلازميدات، وهي قطعٌ دائرية من الدي إن إيه بطولِ بضعة آلاف من النيوكليوتيدات، وتحتوي على

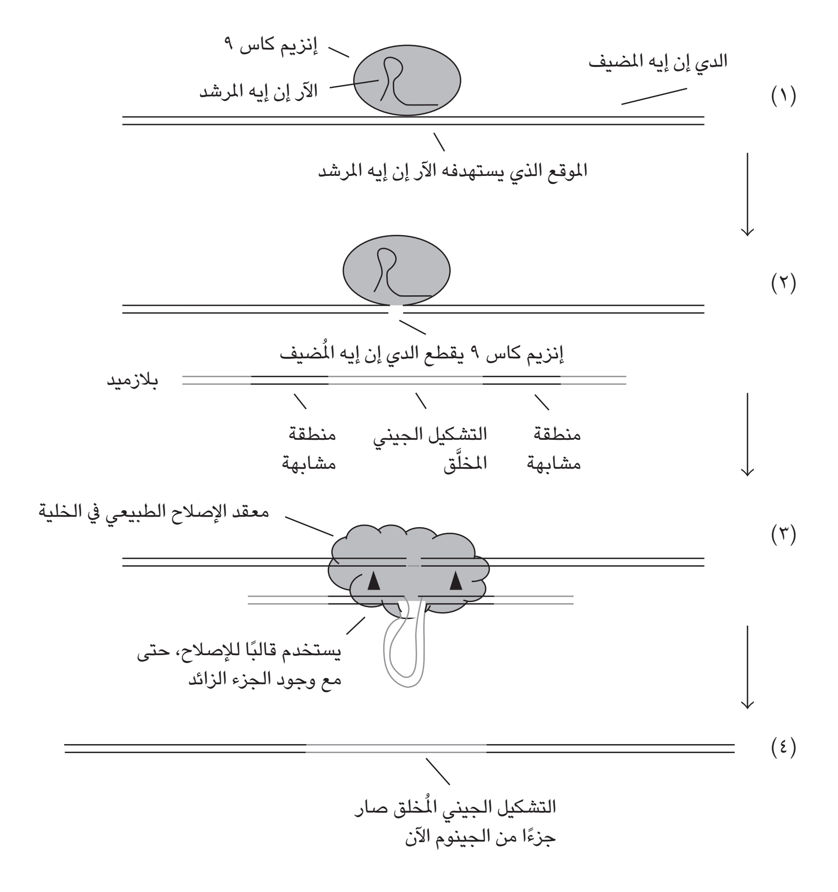
تسلسلات خاصة للتأكد من أن الخلية المضيفة استنسخَتها. ومع أن هذه الخاصية تجعل البلازميدات تبدو متطفلةً على الخلايا، فإنها غالبًا ما تحمل جيناتٍ مفيدةً للبكتيريا مثل إعطائها مقاومةً للمضادات الحيوية في الاستخدامات الطبِّية. تستطيع البلازميدات حمل ما يصل إلى بضعة آلاف من النيوكليوتيدات ذات الدي إن إيه المعدَّل، التي عادةً ما تحتوي على جين يُكسِبها مناعةً ضد أحد المضادات الحيوية المستخدَمة مَعمليًّا. غالبا ما تُدرج البلازميدات داخل الخلايا البكتيرية بعمليةٍ عشوائية بعضَ الشيء بإتلاف جدار الخلايا وأغشيتها بما يكفي لإحداث فجوات، ثم تُنقع الخلايا في محلولٍ من البلازميدات التي يدخل بعضُها على الأقل إلى الخلايا. وهذه الخلايا هي الوحيدة التي ستنجو عند تعريضها للمضاد الحيوي فيما بعد.

إن كانت البِنيات الجينية المخلَّقة أكبر من أن تحملها بلازميدات، يمكننا وضعُها داخل باكتيريوفاج (وهو فيروس بإمكانه أن يجتاحَ الخلايا البكتيرية)، بحيث يحلُّ الدي إن إيه المخلَّق محلَّ أغلب الدي إن إيه الذي يحمله الباكتيريوفاج. ينتج عن هذا بكتيريوفاج يمكنه أن يُصيب البكتيريا ويضع داخلها مادته الوراثية لكن لا يمكنه عندئذٍ أن يُتابع دورة حياة فيروسية طبيعية. الكروموسومات البكتيرية الاصطناعية أكبر، ويمكنها حملُ حمولة جينية مُخَلَّقة طولها بضع مئات الآلاف من النيوكليوتيدات. لذا فهي كبيرة بما يكفي لتَحمِل بنياتٍ مخلقةً ضخمة إلى داخل الخلايا.

بإمكان خلايا الخميرة أن تحمل بلازميدات صغيرة، وكذلك كروموسومات بكتيرية اصطناعية للخميرة. هذه الكروموسومات الاصطناعية ليست دائريةً بل خطية، مثل الكروموسومات الطبيعية، وتحتوي على تسلسلات تسمح لها بأن تُستنسَخ وتتحرك مثل الكروموسومات الطبيعية عندما تنقسم الخلايا. تستطيع هذه الكروموسومات أن تحمل مليون نيوكليوتيدة من الدي إن إيه، وهذا عمومًا أكثرُ بكثير مما نحتاج إليه في التطبيقات التخليقية الحاليَّة، لكنه مفيدٌ في المشاريع الضخمة مثل «الخميرة ٢٫٠» كما سنرى لاحقًا. وتوجد أيضًا كروموسومات اصطناعية للثدييات وفي ذلك كروموسومات اصطناعية بشرية. من غير المعتاد نسبيًّا أن تُستخدم الكروموسومات الاصطناعية للثدييات والبشر لتَحمل التشكيلات الجينية المُخَلَّقة بشكل منفصل عن الجينوم المضيف، خصوصًا في خلايا الثدييات؛ لأن الكروموسومات الاصطناعية أكبرُ بكثير مما يمكن التعامل معه. في الغالب تدخل البنيات الجينية إلى خلايا الثدييات محمولةً على بلازميدات بكتيرية، أو داخل فيروس من فيروسات الثدييات غير قادر على التكاثر، بنيَّة أن تصبح البنيات الجينية بذلك جزءًا من جينوم الخلايا المضيفة نفسه.

ثمة طرقٌ عديدة لنقل المادة الوراثية من حاملٍ مؤقتٍ ما (ناقل وسيط) إلى جينوم الكائن، لكن من أفضل التقنيات في هذا الصدد تقنية كريسبر للتعديل الجيني. تعتمد تقنية كريسبر على منظومة تستخدمها مجموعةٌ معينة من البكتيريا للحماية من البكتيريوفاج، وهو فيروس يجتاح البكتيريا. فتحمل كروموسوماتُ الخلية البكتيرية تجمعًا من الجينات، كلٌّ منها يماثل جزءًا من تسلسل الحمض النووي لبكتيريوفاج معيَّن. عند نسخ هذه الجينات، تُنتِج قطعًا من الآر إن إيه (تسمى «الآر إن إيه المرشد» guide RNA) التي تندمج مع أحد إنزيمات قص الدي إن إيه المسمَّى «كاس ٩». إذا ارتبطت قطعة آر إن إيه بتسلسل دي إن إيه الموافق، وليكن مثلًا تسلسلًا في المادة الوراثية للباكتيريوفاج الدخيل، فسينشط إنزيم كاس ٩ ويبدأ في قص هذا الدي إن إيه مُحطِّمًا جينوم الفيروس ومُبطِلًا فعاليته. قد يبدو أن نظامًا يعمل بتحطيم الدي إن إيه كهذا قد لا يجدر بنا استخدامه في خلايا الثدييات؛ لكنَّ قوته تنبع من وجود منظومات أخرى في الخلايا المضيفة بإمكانها إصلاح الدي إن إيه المحطَّم. منظومة الإصلاح الأولى يستحثُّها وجودُ فواصل في شريط دي إن إيه مفرد، وتُسمى المنظومة «الإصلاح وفقًا لقالب»، حيث يعمل شريط دي إن إيه مفرد آخر كأنه قالب يحمل المعلومات اللازمة لإصلاح الشريط المفرد الممزَّق، ولأن الشريط السليم يحمل تسلسل النيوكليوتيدات نفسَه الذي يحمله الشريط المحطم على جانبَي موضع الفواصل؛ فإنه يساعده في إعادة بناء تسلسل النيوكليوتيدات الناقص في هذا الموضع. في الظروف الطبيعية، يتوفر الدي إن إيه «القالب» من الخلية نفسِها؛ أما في التعديل الجيني فإن القائم بالتجرِبة يوفر هذا القالَب للخلية. في إحدى الوسائل المشهورة حاليًّا لإجراء تعديلٍ جيني (شكل ٢-٩)، يختار الباحث موضعًا في الجينوم يريد أن يُدخِل فيه البِنية الجينية، ثم يُضيف إلى هذه البنية من الجانبين تسلسلًا من النيوكليوتيدات يطابق ما يحمله جزيءُ الدي إن إيه الطبيعي في هذا الموضع. ثم يضيف هذه القطعة المصطنعة من الدي إن إيه إلى الخلية ومعها إنزيم كاس ٩ وقطعٌ من آر إن إيه المرشد؛ ليوجِّه الإنزيم إلى الموضع المرغوب فيه. ينتج عن ذلك كسر في دي إن إيه الخلية، وحينها يُستخدم الدي إن إيه الذي أضفناه للخلية قالَبًا لإصلاحه، وبهذا يدخل تسلسلُ الدي إن إيه المستجِدُّ في الجينوم. نجد أن هذه الآليَّة الموضحة في شكل ٢-٩ تعمل بالفعل، لكنها معرَّضة لبعض الأخطاء، وقد نجد في النهاية أن العديد من الخلايا لا يحتوي على البنية الجينية الجديدة؛ مما يعني أننا نحتاج إلى خُطةٍ ما لرصد الخلايا الناجحة واختيارها والتخلص مما عداها. وقد طُوِّرَت آلياتٌ أكثر تعقيدًا باستخدام نُسخٍ مهندَسة من إنزيم كاس ٩ لتجنب هذه

المشكلة، لكنها تقوم على الفكرة الأساسية نفسِها. وفي العموم، يحاول الباحثون أن يُدرِجوا التصاميم الجديدة في واحدٍ من مواضع قليلة تُعرف بأنها «مواضع آمنة للهبوط»، وهي مواضع في الجينوم يُرجَّح أن النشاط الطبيعي للخلية لن يُغيِّر فيها، وخصوصًا في قدرتها على التعبير الجيني. وكما سبق ورأينا، يمكن أيضًا استخدامُ مقاومة المضادِّ الحيوي لاصطفاء الخلايا الناجحة من الخلايا التي قد تَلفِظ الجزءَ المضاف أو تُعطل عمله.



شكل ٢-٩: استخدام نظام كريسبر للتعديل الجيني لإدراج تشكيلٍ جيني مخلق داخل كروموسوم أحد الثدييات، وليكن مثلًا خلايا بشرية في مستنبتٍ خلوي.

يظهر في آلية كريسبر/كاس ٩ للتعديل الجيني بشكلٍ مصغر ثلاثُ سمات مهمة تُميز علم الأحياء التخليقي. أوَّلها أن هذه التقنية تستند في الأصل إلى أبحاثٍ بحتة لم تكن في البداية بغرضٍ تطبيقي. فجرى التعرفُ على كريسبر في فضاء استكشاف الجينوم البكتيري، واستغرق الأمر عقودًا حتى باتت أساسَ أداةٍ تطبيقية مهمة، ويَكاد الأمر نفسه يسري على كل شيء يستخدمه علماء علم الأحياء التخليقي. أما السمة الثانية فهي أنها تعتمد عقلية «قرصانٍ» يسطو على ما تطوله يده ويستخدمه لصالحه، وفي هذه الحالة يظهر هذا في استخدام إنزيم كاس ٩ لتسخير منظومة إصلاح الأعطاب في الخلايا لإدماج الجينات المصطنعة في داخل الجينوم. والثالثة هي أن الآلية ليست مضمونةً مائة بالمائة، وتُقابلنا أشياءُ غير متوقَّعة وغير مفيدة، ودائمًا ما نحتاج إلى وسيلةٍ لانتخاب الخلايا التي طُبِّقت عليها الآلية بنجاح والتخلص من البقية.

التداخل والاستقلالية

مادة علم الأحياء التخليقي هي مادة الحياة، وهذا يُشكل مشكلةً محتملة. ربما ستحتفظ الجينات وعناصر التحكم فيها، التي نستعيرها من الكائنات الحية التي تطورت فيها، ببعضٍ من نشاطاتها الأصلية. حتى وإن استخدمناها في خلايا من نوع الخلايا نفسه التي أتت منها نسختها الطبيعية في الأصل، فلا يزال من المحتمل جدًّا أن يتفاعلوا مع أنظمة التحكُّم الخلوية. ربما يُجاهد علماء علم الأحياء التخليقي للحدِّ من هذا التفاعل بين الأنظمة المخلَّقة والطبيعية؛ أي لجعل الأنظمة «مستقلة»، حيث تعني هنا أنها لا يؤثر بعضها في بعض.

أحد أسباب فِعل هذا هو الأمان. فعندما تُستخدَم الأنظمة البيولوجية المخلقة خارج المعمل، يحرص العلماء على وجود طرق لضمان أن التشكيلات الجينية لن تعمل إلا داخل الكائن المضيف المُصممة له، ولا يمكن أن تصمد في كائناتٍ أخرى حتى وإن انتقلت إليها عن طريق الصدفة. إحدى الاستراتيجيات المتبَعة لضمان الاعتماد الكامل على الكائن المصممة له هي صُنع البروتينات التي يحمل شفرتها التشكيل الجيني باستخدام أحماض أمينية غير طبيعية. تحمل الكائنات الطبيعية شفراتٍ وراثيةً طولها ثلاث قواعد، وبالتبديل بين القواعد الممكنة تعطينا ٦٤ نمطًا ممكنًا. وتحتوي الخلايا على ٦١ نوعًا من الآر إن إيه الناقل (tRNA)، وكلٌّ منها مختصٌّ بالتعرُّف على أحد هذه التباديل، ويحمل معه حمضًا

أمينيًّا معيَّنًا، بحيث إنه عندما يرتبط الآر إن إيه الناقلُ بهدفه المكوَّن من ثلاث قواعد من خلال مُعَقَّد تخليق البروتين (الريبوسوم)، سيُضاف الحمض الأميني الذي يحمله إلى سلسلة الأحماض الأمينية التي تستطيل مكونةً البروتين (شكل ١-٢). ثلاثة من التباديل الممكنة للقواعد الثلاثة ليس لها آر إن إيه ناقلٌ مقابل، وتؤدي وظيفةَ رمز الإيقاف الذي ينهي إنتاج سلسلة الأحماض الأمينية. إذا اخترنا أحد رموز الإيقاف في كائنٍ ما وبدَّلنا به كلما وجدناه أيًّا من رمزَي الإيقاف الآخَرين، يصبح أحد رموز «الإيقاف» غيرَ مستخدمٍ إطلاقًا، ويمكننا استخدامه ليعنيَ شيئًا آخر. يمكن هندسة جينوم الكائن المضيف ليصنع آر إن إيه ناقلًا جديدًا يتعرف على ما كان رمز «إيقاف» في السابق، وتصبح لديه إنزيماتٌ تربط الآر إن إيه الناقلَ الجديد بحمضٍ أميني لا يستخدم في الكائنات الحية على نحوٍ طبيعي، ليُصبح الحمضَ الأميني الحاديَ والعشرين. لن يصبح تسلسلُ القواعد الثلاثة الذي غيَّرنا وظيفتَه موجودًا في أيٍّ من جينات الكائن المضيف التي تعبر عن بروتين، ولذلك ستتم كلُّ عمليات الخلية المضيفة كما هي بدون تغيير، باستثناء إنتاج نوعٍ جديد من الآر إن إيه الناقل. لكن إذا صمَّمنا تشكيلًا جينيًّا مخلَّقًا بحيث يضمُّ تسلسل القواعد الثلاثة المُعاد توظيفه في بعض الجينات التي تترجم إلى بروتينات، ثم وضعنا هذا التشكيل الجيني في هذه الخلية المضيفة الخاصة، فستتخلَّق لدينا بروتيناتٌ تحتوي على الحمض الأميني الحادي والعشرين وتعمل جيدًا. لكن في المقابل، إن وجد هذا التركيب نفسه في خلية طبيعية من الفصيلة نفسِها أو من فصيلةٍ أخرى، فلن يوجد فيها الآر إن إيه الناقل الجديد الذي ينقل الحمض الأميني غير الطبيعي، وستفهم الخلية أن تسلسل القواعد الثلاث ما هو إلا رمزُ «إيقاف»، ومن ثَم لن يتكون البروتين المستجِد ولن يؤديَ وظيفته، وبهذا يتعطل دور التشكيل الجيني.

الاستقلالية في علم الأحياء التخليقي هي مفهومٌ نسبي فحسب. فالعمليات البيولوجية الأساسية جميعها، سواءٌ كانت عمليات طبيعية أو تخليقية، تضغط على الموارد الأساسية في الخلية مثل الطاقة والمواد الخام والإنزيمات المسئولة عن بعض العمليات مثل عمليات نسخ الجينات ومضاعفتها. حتى عندما يكون النظام المخلَّق مصمَّمًا بعنايةٍ فائقة لكيلا تتفاعل جيناته وبروتيناته تفاعلًا مباشرًا مع جينات وبروتينات الخلايا المضيفة، يمكن أن يتسبَّب التنافس على الموارد في تغيرات في سلوك الخلية. لذلك يجب على المناصرين لدرجةٍ عالية من الاستقلالية أن يُصمموا أنظمتهم بحيث تكون محدودة المتطلبات من

الخلية المضيفة، فلا تؤثر على عملياتها الحيوية ولا على مدى أهليتها. والبديل هو أن ننسى أمر الاستقلالية، عندما تسمح لنا اعتباراتُ السلامة، ونتقبل أن التفاعلات ستحدث لا محالة، ونعمل على تصميم مجموعة مؤتلفة من النظام المخلق والخلية المضيفة والبيئة بحيث تنجح هذه المجموعة المؤتلفة في أداء المهمة المطلوبة بكفاءة.

الفصل الثالث

علم الأحياء التخليقي والبيئة

التحديات البيئية في القرن الحادي والعشرين

يواجه العالم العديدَ من التحديات البيئية الملحَّة؛ موارد محدودة، وأراضٍ محدودة، وفقدان التنوُّع البيولوجي، وتلوث الأرض والماء والهواء، بالإضافة إلى تأثير التغيُّر المناخي الذي يُعتقَد أنه ناتجٌ جزئيًّا عن تلوث الهواء وتغيير استخدام الأراضي. يرى الكثيرون أن علم الأحياء التخليقي قد يكون وسيلةً فعالة لحلٍّ بعض هذه المشكلات جنبًا إلى جنب مع مظاهر التقدم التقنية والاجتماعية والتشريعية الأخرى. من أمثلة المقاربات لحماية البيئة تقليل انبعاث غازات الدفيئة، واستخدام الرقعة الزراعية بكفاءة أكبر، بالإضافة إلى الكشف عن المُلوِّثات، والمداواة البيولوجية للبيئات الملوثة.

الوَقود الحيوي لتقليل انبعاث غازات الدفيئة

يُمثل حرق الوقود الأحفوري (الفحم، والغاز الطبيعي، والبترول) حاليًّا أكثر من ٨٠ بالمائة من استهلاكنا من الطاقة الأولية؛ فالوقود الأحفوري على مستوى العالم يولد كهرباء بقدرةٍ متوسطها ١٢ تيرا وات (١ تيرا وات = ١٠^١٢ وات)، إلى جانب ١ تيرا وات من الطاقة النووية الأرضية، وما يزيد قليلًا عن ١ تيرا وات من الطاقة النووية المتولدة في الفضاء (في صورة طاقة شمسية وطاقة كهرومائية وطاقة رياح). لكن توليد ١٢ تيرا وات من الكهرباء من الوقود الأحفوري لا يمكن أن يكون عمليةً مستدامة؛ فعلى المدى الطويل ستنضب مواردنا من هذا الوقود لا محالة، وعلى المدى الأقصر فما ينتج عن حرقها من ارتفاع مستويات غاز ثاني أكسيد الكربون قد يؤدي إلى تغيرات مناخية تُنذر بإحداث خسائر اقتصادية أكثر حتى مما قد يكلفه التحول عن الوقود الأحفوري الآن.

يمكن توليد طاقة مباشرةً من الشمس والرياح والأمواج باستخدام محطات ثابتة لتوليد الطاقة، لكن المركبات المتحركة تحتاج إلى مَصادر متنقلةٍ كثيفة الطاقة، والوقود السائل مُلائمٌ لهذا الغرض تحديدًا. لهذا السبب، يتنامى اهتمامٌ ضخم بتطوير وقود عضوي يمكن صناعته من النباتات على نحوٍ مستديم. فالنباتات أثناء نموِّها تمتصُّ الطاقة من الشمس وثاني أكسيد الكربون من الجو، ثم ينبعث كلاهما فيما بعد عندما يحترق الوقود الحيوي؛ فكأنها تعمل مكثِّفَ طاقةٍ شمسية محايدًا بالنسبة إلى الكربون. لكن مشكلة الوقود الحيوي التقليدي تكمن في أنه يُصنع من نباتاتٍ تنمو في أراضٍ يمكننا استخدامها في الزراعة؛ لذا وكأن الوقود والغذاء يتنافسان على الرقعة الزراعية مما يدفعنا دفعًا نحو تحويل المزيد من الغابات إلى أراضٍ زراعية، وهو ما يعني خفض التنوُّع البيولوجي. هذا إلى جانب أن النباتات التقليدية فعاليتها محدودة في إنتاج الوقود الحيوي. وكلا المشكلتين يمكن حلُّهما إن كان لدينا كائنٌ حي يمكنه أن يُنتج وقودًا حيويًّا بكفاءة عالية ودون الحاجة إلى الرقعة الزراعية.

أقدمُ كائنات على وجه الأرض قامت بالبناء الضوئي، وهي نفسها المتسبِّبة في أول حادثة «تلوث» ضخمة في تاريخ الكائنات الحية على الكوكب — بإطلاقها الأكسجين في الغلاف الجوي — هي البكتيريا الخضراء المزرقة، وهي نوعٌ من البكتيريا طوَّر القدرة على البناء الضوئي. يمكن إنبات الكثير من هذه البكتيريا في مستنبتٍ بكتيري سائل بسيط، وقُدِّمَت مقترَحات لإنشاء «مزارع البكتيريا الخضراء المزرقة» في مناطقَ في العالم غيرِ مناسبة للزراعة التقليدية، وفي هذه المزارع من شأن البكتيريا أن تعيش في أنابيبَ أو خزَّانات تحت ضوء الشمس، وتحول ثاني أكسيد الكربون والماء إلى وقودٍ عضوي. والبناء الضوئي، العملية التي تمتصُّ بها الكائنات الحية ضوء الشمس لتوفر الطاقة اللازمة لدمج ثاني أكسيد الكربون والماء لتكوين جزيئات عضوية، يتم بكفاءةٍ متوسطة فقط في البكتيريا الخضراء المزرقة؛ وذلك لأن بعض الإنزيمات المسئولة عنه (وأبرزها إنزيم ريبيولوز-١، ٥-ثنائي الفوسفات كربوكسيليز/أوكسجينيز المشهور باسم «روبيسكو» وإنزيم سيدوهبتيولوز-١، ٧-بيسفوسفاتيز) بطيئةٌ لدرجةِ تعطيل العمليات الأيضية. وقد رفَعَت التعديلاتُ الوراثية في الجينات المسئولة عن هذه الإنزيمات، وفي ذلك استخدام جينات من كائنات أخرى، من كفاءةِ عملية البناء الضوئي في البكتيريا الخضراء المزرقة. والأكثرُ إثارةً أن معمل بار-إيفين ما برح يعمل على تصميم مسار بيوكيميائي

بديل مخلَّق بالكامل لامتصاص الكربون؛ على سبيل المثال، مسار مالونيل–كوانزيم إيه–أكسالوأسيتات–جلايواكسيليت (malonyl-CoA-oxaloacetate-glyoxylate)، والذي يمكن أن يُجري عملية امتصاص الكربون أسرع مرتين أو ثلاثة من المسار الطبيعي. وعلى الرغم من ذلك، كانت الزيادات الإجمالية في الإنتاجية مخيِّبةً للآمال، والسبب الأساسي هو أن بناء إنزيماتٍ للمسار الجديد مكلفٌ من الناحية الأيضية؛ فالتحسين على الطبيعة أصعبُ مما يفترض علماء علم الأحياء التخليقي.

تحتفظ البكتيريا الخضراء المزرقة الطبيعية بأغلب الموادِّ التي تُنتجها بالبناء الضوئي بداخلها لتستخدمها بنفسها؛ مما يعني أنه لا بد من حصاد خلايا البكتيريا وتحطيمها لاستخلاص الوَقود منها. جمع العلماء بين تقنيات علم الأحياء التخليقي وجولات من التحوُّر والانتخاب للتعديل الوراثي على نوع من البكتيريا الخضراء المزرقة يُسمى «سينيكوسيستيس» ليُفرز كمياتٍ وافرةً من الأحماض الدهنية الحرة إلى السائل المحيط بها، وهذه الأحماض يمكن استغلالُها لصنع الديزل الحيوي. وكما هو واضح، فإنَّ هذه المُفرزات تُكلف الخلايا كثيرًا، وهي خلايا ضعيفة وتنمو ببطءٍ شديد.

ثمة توجُّهٌ آخر لإنتاج الوقود الحيوي، وهو زراعة النباتات العادية واستخدام كائنات دقيقة معدلة لتحويل أنسجة النباتات بعد حصادها إلى وقودٍ حيوي بكفاءة عالية، ويكون ذلك في المعتاد عن طريق التخمُّر لتكوين الإيثانول. يتكون قدرٌ هائل من الكتلة الحيوية، وفيها الكتلة الحيوية الناتجة من مخلَّفات إنتاج الغذاء (كالسيقان والقشور مثلًا)، من ألياف السليلوز اللجنيني، الذي يمكن أن يتحلل مائيًّا لينتج عنه خليطٌ من سكَّريات الهكسوز والبنتوز. نظريًّا تبدو هذه الموادُّ مناسبةً لعملية التخمر، لكن الخميرة التي نستخدمها في المعتاد لا تُلائم سكريات البنتوز. بإمكان بعض البكتيريا الطبيعية مثل «إيشيرشيا كولاي» (المشهورة باسم «إي كولاي» وهي بكتيريا شائعة في الاستخدام المعملي) أن تهضمها لإنتاج الإيثانول لكنها عملية بلا فاعلية، كما أنها تنتج الأسيتات وهو ما لا نريده. استُخدِمَت تقنيات علم الأحياء التخليقي لتضيف إنزيمات (إنزيمي «بيروفات ديكربوكسيليز» و«كحول ديهيدروجينيز ٢») من كائناتٍ أخرى إلى بكتيريا الإي كولاي، وهي بذلك تُضيف فرعًا مستجِدًّا للمسارات الأيضية في البكتيريا (شكل ٣-١). ونجح ذلك في جعل إنتاج البكتيريا يكاد كلُّه يكون إيثانول بدون أي أسيتات. بل أسهَم إجراءُ تحسيناتٍ أكثر على البكتيريا لزيادة تحملِها ضد التسمُّم بالإيثانول في زيادة الإنتاج. طبَّق العلماء استراتيجيات مشابهةً إلى حدٍّ كبير، بإضافة جينات جديدة لإضافة مسارات أيضية

في الخلايا وحمايتها من السموم، للحصول على بكتيريا يمكنها إنتاج الأيزوبيوتانول أو الأيزوبروبانول بدلًا من الإيثانول، خصوصًا أنهما أسهلُ في الاستخدام في محركات الاحتراق الداخلي الموجودة بالفعل.



شكل ٣-١: استخدام تقنيات بيولوجية تخليقية لإضافة مسارٍ أيضي جديد في خلايا بكتيريا الإي كولاي يُحسِّن إنتاجها للإيثانول من السكَّريات الذي يُتحصَّل عليه من المخلفات الليفية للنباتات.

في اللحظة الراهنة، يكمن أكبرُ عائق للتقدم في إنتاج الوقود الحيوي في الجانب الاقتصادي لا التقني. فالوقود الأحفوري الهيدروكربوني الرخيص نِسبيًّا أرخصُ من

معظم الجيل الحالي من الوقود الحيوي، وإذا ما استثنينا الحكومات التي تفرض ضرائبَ أكثر عند استخدام الوقود الأحفوري أو التشريعات التي تفرض استخدام الوقود الحيوي، فلا يوجد حافزٌ حقيقي يدفع الصناعةَ نحو الاستثمار في الاتجاه الذي لن يراه المستهلكُ إلا سلعةً مُبالَغًا في قيمتها.

رفع كفاءة عملية إنتاج الغذاء

عملية البناء الضوئي، وهي عمليةُ استخدام طاقة الضوء لدمج ثاني أكسيد الكربون والماء لبناء جزيئات أعقد وإطلاق أكسجين، فيها عيبٌ واحد كبير: إنزيم روبيسكو المسئول عن استخلاص ثاني أكسيد الكربون من الهواء (أي امتصاصه)، بإمكانه امتصاصُ الأكسجين بدلًا منه في عمليةٍ تعرف بـ «التنفُّس الضوئي». في معظم النباتات، التي تقوم بالبناء الضوئي من خلال مسار بيوكيميائي يُسمى C3، يهدر التنفس الضوئي قدرًا من طاقتها فيما يُقلل إنتاجيتها بمقدارٍ يصل إلى الربع. بإمكان بعض النباتات أن تستخدم مسارًا بيوكيميائيًّا بديلًا للبناء الضوئي (مسار «هاتش–سلاك» أو مسار C4): من تأثيرات هذا المسار أنه يُحاوط إنزيم روبيسكو بثاني أكيد الكربون، فيَزيد من احتمالية امتصاصه لثاني أكسيد الكربون بدلًا من الأكسجين، فيرفع بذلك من كفاءة عملية البناء الضوئي. لكن مسار C4 له تكلفتُه من حيث الطاقة، وبشكلٍ عام تكون لنباتات المسار C4 الأفضليةُ عند توفر أجواءٍ دافئة جافة وتربةٍ منخفضة النيتروجين، ويكون لنباتات C3 أفضليةٌ في الأجواء الباردة الرطبة مع وجود تربة غنيَّة بالنيتروجين. بعض المحاصيل الغذائية (مثل الذرة وقصَب السكَّر) تستخدم مسار C4 لكن أغلب المحاصيل الغذائية على مستوى العالم (على سبيل المثال القمح والأرز) لا تستخدمه؛ لكن إن نجحنا في بناء نسخة جديدة من هذه النباتات تستخدم مسار C4 فإن ذلك قد يرفع الإنتاجية ويسمح باستخدام كمياتٍ أقلَّ من الأسمدة النيتروجينية. قد يُعطينا علمُ الأحياء التخليقي أملًا في تحقيق ذلك، لكنها لن تكون مهمةً سهلة. فإضافة الإنزيمات التي تحملها نباتات المسار C4 إلى نباتات المسار C3 ليست إلا جزءًا من المشكلة. فاستخدام مسار C4 في النباتات الأرضية يستلزم تعاونًا وتنسيقًا بين أنواع مختلفة من الخلايا المتخصصة، وكلٌّ منها مسئول عن إتمام جزء من المسار، وتُعول النباتات في هذه المهمة على وجود أجزاء متخصصة تشريحيًّا مثل عروق الأوراق وخلايا متضخِّمة لآلية تجميع وتركيز ثاني أكسيد الكربون. ونقل كلِّ هذا إلى نباتات المسار C3 بدون التداخل مع أيٍّ من خصائصها الغذائية لن يكون

سهلًا. ولذلك تميل المحاولات الحاليَّة للتركيز على تصميمِ نُسخٍ مبسَّطة من مسار C4 وتنفيذها في نباتات المسار C3. لم يُسفر هذا حتى الآن عن نتائجَ أيضيَّة مرغوب فيها؛ بل إن دراسةً استعراضية نُشِرَت عام ٢٠١٦ خلَصَت إلى أننا إلى الآن لا نملك حتى خُطةً واقعية لتحقيق هذا. يمكننا أن نتبع مسارًا مختلفًا تمامًا لتحقيق هذا بحيث لا يشمل تدخل علم الأحياء التخليقي على الإطلاق، وهو أن نستخدم التقنيات التقليدية للانتخاب الصناعي للطفرات المرغوب فيها باستخدام الظروف البيئية التي تتحيَّز لنباتات المسار C4، آمِلين أننا قد نتمكَّن بهذا من عملِ ضغطٍ تطوُّري على نباتات المسار C3 يوجِّهها في هذا الاتجاه. لكن هذا الانتخاب تحت ظروفٍ قاسية طلبًا لكفاءةٍ استثنائية يُجازف بخَسارة بعض خصائص النبات المفيدة لإنتاج الغذاء، ويمكن القول إن إنتاج بذورٍ غنيَّة بالنشويات إهدارًا لموارد النبات.

توجد فرصةٌ أخرى لجعل الزراعة أقلَّ إضرارًا للبيئة بتقليلِ اعتمادها على الأسمدة النيتروجينية كيميائية الصُّنع. فإنتاج هذه الأسمدة شرُّه في استهلاكه للطاقة (تستهلك العملية نحو ٣ بالمائة من الإنتاج العالميِّ للطاقة)، وكثيرٌ مما تُسمَّد به الأرض ينتهي به المطاف متسربًا من الحقول فيُلوث المياه الجوفية بدلًا من أن تستفيد به النباتات. كما أن نقل الأسمدة نفسه عمليةٌ مكلِّفة، وهذا يُشكل عائقًا آخَر أمام كثيرٍ من الدول النامية. لكن بعض النباتات (البقوليات كالفول والبازلاء) تستطيع امتصاصَ النيتروجين من الهواء بالتعاون مع البكتيريا التكافلية؛ حيث تُنتج البكتيريا أمونيا تحتوي على النيتروجين في داخل العُقَد الجذرية للنبات. وتُستخدَم البقوليات بالفعل في دوراتٍ زراعية لتعويض مستويات النيتروجين في التربة بين مواسم زراعة المحاصيل الأخرى، لكن علم الأحياء التخليقي زادَ من احتمالِ نقل نظام تثبيت النيتروجين هذا إلى الحبوب والمحاصيل الغذائية الهامة الأخرى. توجد استراتيجيتان أساسيتان لعمل هذا: هندسة النباتات وراثيًّا لتحمل العمليات البيوكيميائية اللازمة لتثبيت النيتروجين مباشرةً إلى النبات، أو هندسة النباتات التي لا تحمل عقدًا جذرية لتُكوِّن عقدًا جذرية تستضيف البكتيريا. على الأرجح لن تكون أيٌّ من الاستراتيجيتين سهلة.

يستخدم المسار البيوكيميائي لتثبيت النيتروجين إنزيمات تحمل شفرتُها جيناتٍ تُسمى جينات «نيف»، وهذه الإنزيمات تحتاج إلى عواملَ مساعدة تحمل عناصرَ معدنية، كما أن إنتاجها عمليةٌ معقَّدة تتطلب نواتجَ عمل العديد من الجينات. علاوة على أن هذا المسار البيوكيميائي لا ينشط إلا في البيئات قليلة الأكسجين، وهو ما قد يتحقَّق إذا وضَعْنا

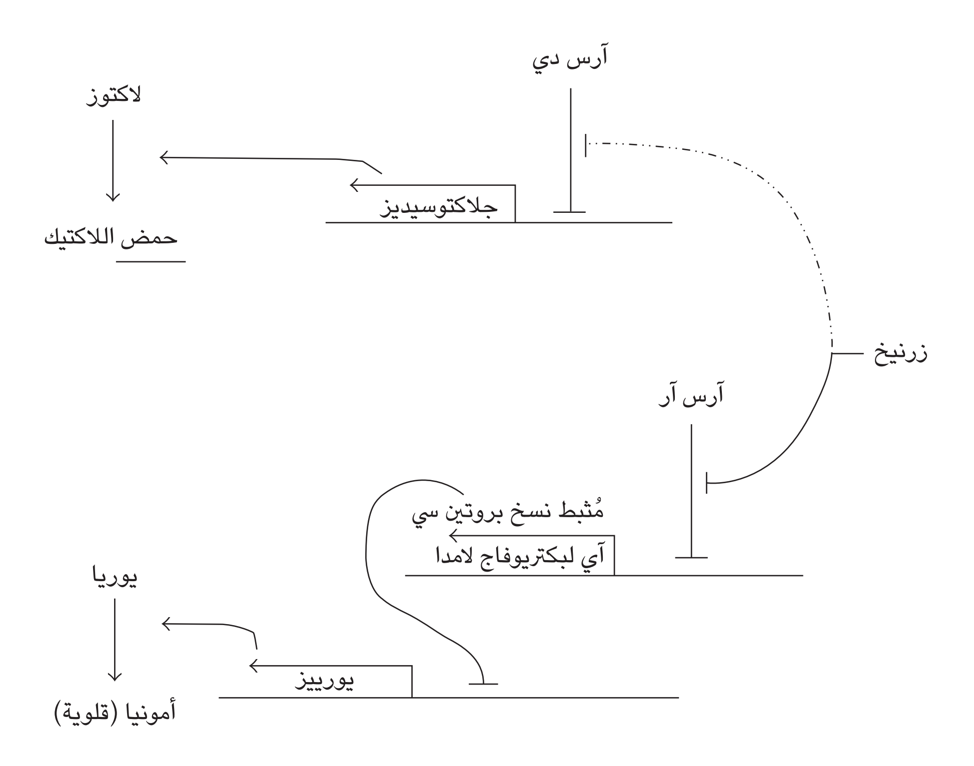
هذا المسارَ داخل ميتوكوندريا الخلايا التي تستهلك الأكسجين بكثافة. حتى لحظة كتابة هذه السطور، أُجرِيَت تجارِبُ عديدة لإثبات الفكرة واكتُشِفَت بعض مكونات هذا المسار في النباتات، بل إنه مؤخرًا اكتُشِفَت المصفوفة الكاملة لتثبيت النيتروجين في نبات التبغ والتي تتكون من ١٦ بروتينًا، وبعضٌ منها في الميتوكوندريا؛ لكن ما زلنا ننتظر تحقيق مسارات تثبيت النيتروجين هذه فعليًّا.

تتشكَّل العقدُ الجذرية من خلال حوار من تبادل الإشارات بين النبات والبكتيريا للتنسيق بينهما. تُطلق جذور النباتات في التربة مُركباتٍ تسمى الفلافونويدات، فتتنشط بكتيريا العقد الجذرية (التي تُسمى أيضًا «ريزوبيوم») وتُفرز جزيئات سكرية صغيرة معدَّلة تُسمى عوامل التعقُّد؛ تؤثر عوامل التعقد بدورها على أنسجة النباتات المجاورة لتحثَّها على النموِّ وتكوين العقد التي تغزوها البكتيريا. ويُكوِّن النبات غِشاءً يفصل بين البكتيريا وخلاياه ثم يتعايشان معًا؛ يُغذي النبات البكتيريا، وفي المقابل توفر البكتيريا للنبات النيتروجين المثبَّت الذي يحتاج إليه. هذا التسلسل معقَّد وتُسهم فيه العديدُ من الجينات لإرسال الإشارات ورصدِها، وإحداث تغيراتٍ تشريحية في النبات. نجحنا في التعرف على العديد من الجينات التي تشارك في هذه العملية، لكن ليس واضحًا لنا قدْرُ الدقة التي ستعمل بها معًا عندما توضع في نباتٍ جديد لتنجز العملية نفسها.

الكشف عن الملوِّثات

خاضت البكتيريا الطبيعية رحلةً طوَّرَت فيها أنظمةَ مستقبِلاتٍ حساسة لرصد المركبات السامة، وغالبًا يكون ذلك لتنشيط الآليات التي تُعادل تأثير هذه السموم قبل أن تؤذيَ البكتيريا. يمكن لهذه المستشعرات الحيوية الطبيعية أن تكون أساسًا لبناء تشكيلاتٍ جينية مخلَّقة للكشف عن التلوث والإعلان عنه. أحد الأمثلة الجديرة بالاهتمام على هذا هو تشكيلٌ جيني للكشف عن الزرنيخ اخترعه فريقٌ من الطلاب شارك في المسابقة الدولية للهندسة الوراثية «آي جيم» عام ٢٠٠٦. المشكلة التي سعى الطلاب لحلِّها هي أن مياه شرب ما يُقارب ١٠٠ مليون إنسان ملوثة بالزرنيخ، خصوصًا في الدول التي يتجنَّب الناس فيها مياه السطح خوفًا من أن تحمل لهم المرض، فيحفرون بغير علمٍ آبارًا عميقة قد تصل إلى تربةٍ تحتوي على الزرنيخ، كبنجلاديش مثلًا. ليس هذا حالَ كلِّ الآبار؛ لذا نحتاج إلى مستشعرٍ بسيط بإمكانه الكشفُ عن وجود زرنيخ بتركيز ١٠ أجزاء في المليار

ويمكن استعماله ميدانيًّا. صمَّم فريقٌ طلابي، من جامعة إدنبرة، تشكيلًا جينيًّا جمع بين بناء قطع جديدة واستخدام مكونات جاهزة من مكتبة بيوبريكس من ضمنها الجيناتُ المعدَّلة «آرس دي» و«آرس آر» التي تعمل مستشعراتٍ طبيعيةً للزرنيخ، لترجمة تركيز الزرنيخ في الماء إلى تغيُّرٍ في الأسِّ الهيدروجيني، الذي يمكن قراءته من خلال الطرق التقليدية لكشف الأس الهيدروجيني (شكل ٣-٢).



شكل ٣-٢: التشكيل الجيني المبسَّط للكشف عن الزرنيخ: تُعبِّر الأسهم عن عمليات تنشيط، والخطوط التي تُشبه حرف T تُعبِّر عن عمليات تثبيط، ويُعبِّر الخط المتقطع عن التفاعل الضعيف اللازم لتفعيل النظام. يُغير الزرنيخ حالةَ النظام حسَب تركيزه، من تكوين اليوريا القلوية إلى تكوين حمض اللاكتيك.

بعد إنشاء هذا النظام للمرة الأولى، عمل فريقٌ آخر شارك في نفس المسابقة من جامعة كامبريدج على تحسينه، وموَّل صندوقُ «ويلكام تراست» عمليات تطويره إلى منتَج يُستخدَم على أرض الواقع بالتعاون مع الهيئات الحكومية في نيبال. تضمَّنَت عملياتُ تطويره، في جملةِ ما تناولَت، تحزيمَ النظام وإحكامه بحيث يُستبعَد أن تتسرَّب الكائنات المخلقة إلى البيئة المحيطة وتُلوِّثَها، وحتى إن فعلَت ذلك فلن تصمدَ خارجه، وبذلك يُصبح استخدام التشكيل الجيني سهلًا وآمنًا. على الرغم من ذلك ليس التشكيل الجيني قيد الاستعمال فعليًّا بعد، والسبب جديرٌ بالاهتمام؛ لأنه يتعلق بالمسائل التشريعية والأخلاقية، وهو ما سنتعرَّض له في الفصل الأخير من هذا الكتاب.

المداواة البيولوجية للبيئة

تلويث الصناعة للماء والهواء والتربة من أبرز التهديدات البيئية التي نراها حولنا وأوضحها. فتسرُّب ولو حتى النَّزر القليل من المعادن الثقيلة (خصوصًا في الماء والتربة) قد يُسبب أزمةً لأن هذا القليل يتراكم، ويتركز فيما بعدُ في السلسلة الغذائية. فالكائنات الدقيقة تمتصُّ كمياتٍ بسيطةً منها من بيئتها المحيطة، ثم تتغذى عليها المفترسات التي لا تملك أجسامُها آليةً للتخلص من هذه المعادن، لذا تبدأ في التراكم. وتتغذى عليها كائناتٌ مفترسة هي الأخرى، وباستمرار سلسلة الافتراس يمكن أن تتراكم هذه المعادن في أجساد الكائنات حتى مستويات خطيرة. هناك مثالٌ شهير على هذا، معروفٌ باسم «مرض ميناماتا» وقد أصاب ما يربو على ألفي يابانيٍّ، والسبب فيه أن مصنعًا سرَّب كمياتٍ طفيفة من ميثيل الزئبق الذي نتج عن تفاعلٍ ثانوي للعامل الحفاز الزئبقي المستخدَم في صناعة الأسيتالدهيد. امتصَّت الهائماتُ المائيةُ الزئبقَ الذي تراكم بعدها في الأسماك والقشريات التي تغذَّت عليها تِباعًا، حتى وصَل الزئبق إلى مستوياتٍ سامة في البشر (بل والقطط) الذين تغذَّوا عليها. المُصنعِّون، شأنهم شأن جمهور العوام، يُهمهم بشدةٍ أن يتأكَّدوا من إزالة العناصر الثقيلة من النُّفايات الصناعية، لكن استخدام الطرق الكيميائية فقط قليل الفعالية و/أو مكلف جدًّا، خصوصًا عندما توجد آثارٌ بسيطة من الملوثات في كمياتٍ كبيرة من الماء. لكن ما دامت مشكلتنا الأساسية مع التلوث بالمعادن الثقيلة تنبع من تجميع أجسام الكائنات الحية وتركيزها لها، فربما يكون إعداد الكائنات الحية للتعامل معها فكرةً واعدة.

لدى العديد من البكتيريا قنواتٌ ناقلة لديها القدرة على امتصاص أيونات بعض المعادن كالنيكل والكوبالت، لكنها تُوازن ذلك من خلال مِضخَّات عالية الكفاءة تستطيع طردها من أجسامها. واستُخدِمَت تقنيات علم الأحياء التخليقي على بعض أنواع البكتيريا (كبكتيريا الإي كولاي مثلًا) لتُحسن من قدرتها على امتصاص النيكل والكوبالت بإضافة قنواتٍ ناقلة لها من كائنات أخرى، وللتخلُّص من نظام المضخات القادر على طردِها خارجًا، ولإضافة عوامل تلاصق لها. أثمر ذلك بكتيريا (معروفة باسم «نيكل/كوبالت باستر») بإمكانها مُراكَمةُ كميات كبيرة من هذه المعادن داخلها بامتصاصها من محاليلها المخفَّفة في دقائق معدودة، ثم تتكتَّل البكتيريا بعدها مُشكِّلةً غشاءً رقيقًا لزجًا بإمكاننا إزالتُه بسهولةٍ من السائل بما يحمله من معادن. لكنها على أي حال ما زالت في طور البحث والتطوير ولم تُستخدَم على أرض الواقع بعد. ولدينا مثالٌ آخر، وهو بكتيريا عُدِّلت وراثيًّا لتنتج بروتينًا يلتصق بالمعادن (مأخوذ من الثدييات) يُسمى «ميتالوثيونين»، فصار بإمكانها التقاطُ الكادميوم من التربة، وهذا له أثرُه في زيادة إنتاجية النباتات. بإمكان النباتات الطبيعية أن تجمع المعادن من التربة وتراكمها داخلها، وقد استُعمِلَت لمعالجة البيئة بِضعَ سنين بالفعل، وهناك حماسٌ مُتَنامٍ لاستخدام تقنيات علم الأحياء التخليقي لتحسين قدرتها على امتصاص المعادن، بحيث لا تتسبَّب هذه العملية في قتلها في النهاية. وإن كانت المعادن التي نتحدَّث عنها نفيسة، ربما يُعد استخلاصها من المخلفات المائية نوعًا من التنقيب الرخيص عن المعادن (قد يُطبق ذلك مثلًا لتجميع المعادن النفيسة من المَصارف على جانبَي الطرق التي قد تتلوَّث بالجسيمات المتناثرة من المحولات الحفَّازية لعوادم السيارات).

يمكن استخدام المداواة البيولوجية على طائفةٍ واسعة من الملوثات العضوية علاوةً على المعادن. من أمثلة الأنظمة المبنيَّة على علم الأحياء التخليقي التي أثبتَت فعاليتها في ذلك، مَعمليًّا على الأقل، نوعٌ من البكتيريا معدَّلٌ ليُعالج التربة الملوثة بالمفرقعات، أو بمركَّبات الفوسفات العضوية، أو الأترازين، أو المبيدات الحشرية الشبيهة بالبيريثرين، ومياه الصرف الملوَّثة بالأدوية والكافيين.

في حالة العديد من الملوثات، لا يوجد نظام إنزيمي بسيط في أي نوع من الكائنات يمكن نقلُه إلى عائلٍ بكتيري نريده. لذا قد تكون ثَمة حاجةٌ إلى تصميم وإنتاج مسارات أيضية جديدة تمامًا باستعارة وتهيئة العديد من الإنزيمات والنواقل من كائناتٍ أخرى، وهذا التوجُّه يستخدم القوة الحقيقية لعلم الأحياء التخليقي. يُدَعَّم هذا التوجُّه بإنشاء

قواعد بيانات للعمليات الأيضية، مع استخدام أنظمة الذكاء الاصطناعي لتقترح مساراتٍ للوصول من مادةٍ ما إلى مادةٍ نهائية مطلوبة، على نحوٍ يُشبه كثيرًا الطريقةَ التي يَرسم بها نظامُ المِلاحة بالقمر الصناعي أفضلَ مسارٍ للوصول من مكانٍ إلى آخر.

معوقات الاستعمال التجاري

لعلك لاحظتَ نمطًا متكررًا في هذا الفصل، وهو أن الأنظمة المصنَّعة تُحقق نجاحًا في المعامل، لكنها لم تُسهم بعدُ في تغيير العالم من خلال تطبيقاتٍ حياتية. ثمة سببان لهذا؛ أحدهما اقتصادي، والآخَر اجتماعي. فما يعطل إنتاج الوقود الحيوي هو عواملُ اقتصادية في المقام الأول، فيمكننا القول بدون مواربةٍ إنه ما دام الوقود الأحفوري أرخصَ للمشتري من الوقود الحيوي، فلن يكون هناك حافزٌ لكي يستثمر أحدٌ في تطوير أنظمة لإنتاج الوقود الحيوي في الصحراء من الطحالب مثلًا. في المقابل، ليست المسائل الاقتصادية هي ما يُعرقل تطبيقات الكشف عن الملوثات ومداواة البيئة بيولوجيًّا، بل إنها عمومًا تشجعها، لكن ما يعرقلها هو القيود التشريعية الشديدة المفروضة لضمان أن الكائنات المعدلة وراثيًّا لن تتمكن من الإفلات؛ ومِن ثَم الترعرُع في المحيط البيئي. فمحاوطة البكتيريا بإحكامٍ وحصرها عمليةٌ صعبة، خصوصًا عند مداواة مساحاتٍ شاسعة من الأراضي أو حتى بحيراتٍ كاملة من المياه الملوثة. ومع أن تطبيقات علم الأحياء التخليقي التي تناولناها في هذا الفصل تُعد نوعًا ما سهلةً تقنيًّا، فإن المفارقة تكمن في أنها ربما تكون من أبطأ التطبيقات في ظهور أثرٍ لها في حياتنا اليومية. تتَّسم التطبيقات الطبِّية التي سنراها في الفصل الرابع بأنها أعقدُ من هذا، لكن لأنها تُمارَس في بيئاتٍ معملية شديدة الإحكام أو تُطَبَّق على خلايا من الثدييات لا يمكنها أن تعيش في البيئة على نحوٍ مستقل، فقد لحقَت بالتطبيقات البيئية البسيطة وسبقتها، وباتت ترى النور الآن وصارت تُنقذ أرواح الكثيرين.

الفصل الرابع

علم الأحياء التخليقي والرعاية الصحية

يمكن الاستفادة من علم الأحياء التخليقي في الطب بطرقٍ شتى؛ فيُمكنه مثلًا المساعدة في تحضير العقاقير، وفي تطوير عمليات الملاحظة والتشخيص، ومؤخرًا بدأ يُستخدم لتعديل الخلايا البشرية وإكسابها خصائص مُصمَّمة لمعاونة المرضى. وفي الحيز البحثي بدأ يُطبَّق لبناء أنسجةٍ جديدة تمامًا. وتستلزم التطبيقات الطبية معاييرَ أمانٍ عاليةً جدًّا لضمان سلامة المريض، لكن هذا ينطبق على كل الأبحاث الطبية، وتقنيات علم الأحياء التخليقي ليست مستنكَرةً من الناحية الاقتصادية مقارنةً بالبدائل التقليدية. في أغلب هذه التطبيقات، احتمال أن تهرب الكائناتُ المعدلة إلى البيئة الطبيعية غيرُ قائم على الإطلاق؛ فالمخاطرة هنا محصورةٌ في المريض الذي يحتاج إلى أن نساعده في حلِّ مشكلةٍ ما. ولذلك فإن الطب يُعد عمومًا من أوائل المجالات التي يحقق فيها علم الأحياء التخليقي إسهاماتٍ ملموسةً على أرض الواقع.

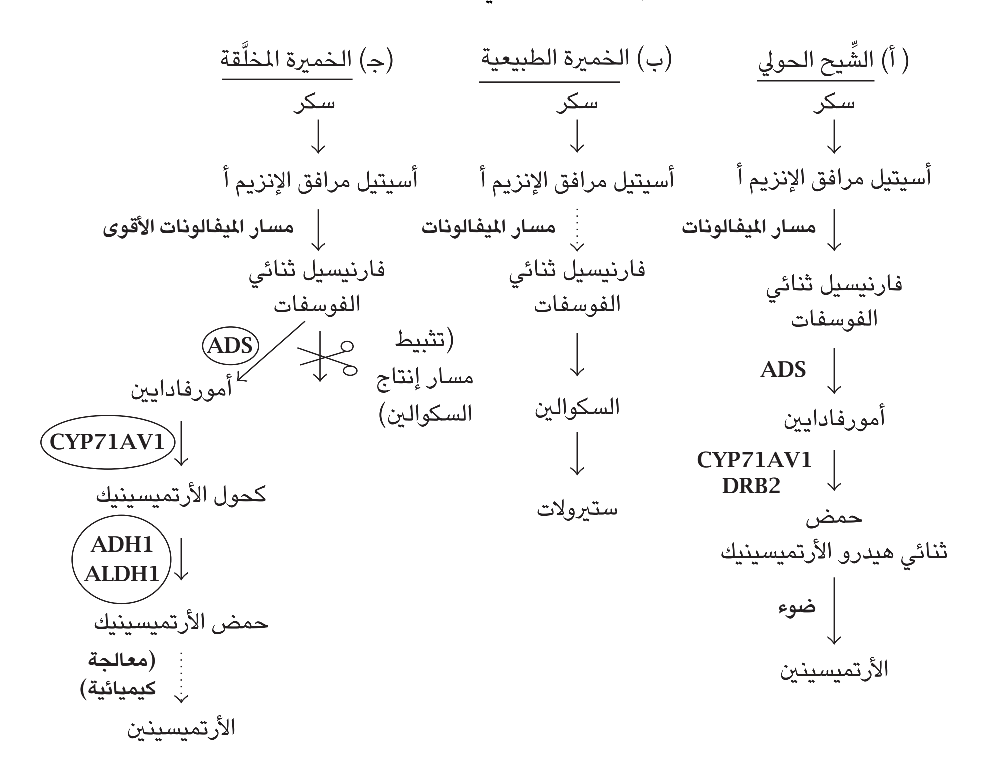
تخليق العقاقير باستخدام مسارات أيضية معدَّلة

أغلب العقاقير ما هي إلا جزيئاتٌ صغيرة تتفاعل مع بروتينات معيَّنة في جسم الإنسان، أو في الكائنات الدقيقة التي تُصيبه، وتُغير من نشاطها. وحمض الأسيتيل سلساليك («الأسبرين») مثالٌ مشهور؛ فهو يُثبط إنزيم سيكلوأُكسجينيز ويمنعه من صُنع جزيئات البروستاجلاندين المسئولة عن الالتهاب وتسبُّبه في الألم. الكثير من العقاقير المهمة هي إما مركباتٌ طبيعية ينتجها نباتٌ أو كائنٌ ما، أو مثل الأسبرين مركبات كيميائية اصطناعية مشتقة منها. تأتي بعض المركبات الطبيعية من كائناتٍ يصعب استزراعها. فالأرتميسينين مثلًا مركبٌ كيميائي مفيد في علاج الملاريا اكتشفَته تو يويو، وبات الآن مركبًا أساسيًّا في

علاج الملاريا في العالم أجمع، كما أنه مفيدٌ في العلاج من البلهارسيا. وهذا العقار يُستخرج من نبات الشيح الحولي (Artemisia annua)؛ ومع أن النبات يُزرَع في الصين وفيتنام وشرق أفريقيا فإن زراعته صعبة وأسعاره دائمة التقلُّب، مما يجعله أغلى من أن يقدر عليه أغلبُ المرضى، الذين يموت منهم أكثرُ من مليون إنسان سنويًّا.

تصدَّى عالمُ علم الأحياء التخليقي الرائد جاي كيسلنج لحلِّ مشكلة إنتاج كمياتٍ كبيرة من الأرتميسينين بتكلفةٍ قليلة بدعمٍ وتمويل من مؤسسة بيل وميليندا جيتس. أدخل فريق كيسلنج تعديلاتٍ على العمليات البيوكيميائية بإضافة إنزيمات من كائنات أخرى إلى خميرة البيرة، التي يسهل إكثارها في خزَّاناتٍ للتخمر. ينتج الشيح الحولي الأرتميسينين من خلال المسار البيوكيميائي الموضَّح في شكل ٤-١أ، فهو يستخدم ضوء الشمس ليصنع موادَّ سكرية بالبناء الضوئي، ويحول السكر إلى أسيتيل مرافق الإنزيم أ، ويستخدم مسار الميفالونات البيوكيميائي ليحوله إلى جزيء طويل السلسلة يُسمى فارنيسيل ثنائيَّ الفوسفات، الذي يتحوَّل بدوره إلى أمورفادايين، والذي نحصل بأكسدته على حمض ثنائي هيدرو الأرتميسينيك، الذي يمكن تحويله إلى الأرتميسينين من خلال ضوء الشمس. والخميرة الطبيعية تحمل بالفعل بعض الإنزيمات اللازمة لهذا المسار البيوكيميائي، لكن ليس جميعها (شكل ٤-١ب). عدل ديه-كيون رو وزملاؤه، في مجموعة كيسلنج، الخميرة وراثيًّا بزيادة إنتاج الخلايا من بعض إنزيمات مسار الميفالونات لتُصبح الخلايا أكثرَ فعالية في تحويل أسيتيل مرافق الإنزيم أ إلى فارنيسيل ثنائي الفوسفات، بالتخلُّص من المسار الكيميائي الذي تحوِّل الخميرةُ من خلاله فارنيسيل ثنائي الفوسفات إلى السكوالين الذي لا نحتاج إليه، ثم إضافة إنزيمين من الشيح الحَوليِّ لتحويله إلى حمض الأرتميسينيك بدلًا من ذلك (شكل ٤-١ج). حمض الأرتميسينيك ليس هو الأرتميسينين، لكن يمكننا تحويله إليه بعملياتٍ كيميائية بسيطة. تبدو هندسةُ العمليات الأيضية وراثيًّا بسيطة عندما نصفُها على هذا النحو. لكنها لم تكن كذلك؛ فمن الضروريِّ موازنةُ تدفُّق الجزيئات طوال عمليات أيض خلايا الخميرة بدقةٍ متناهية لنتحصَّل على كمياتٍ متوازنة في النهاية، كما أن بعض الإنزيمات لم تُكتشَف ضرورتُها إلا أثناء تنقيح النُّسخ الابتدائية. وبزيادة الدعم الخارجي أُدخِلَت تحسيناتٌ أكثر على هذا المسار منذ بنائه أولَ مرة عام ٢٠٠٦، وبات الآن يُستخدم تِجاريًّا لإنتاج الأرتميسينين من قِبَل شركة سانوفي في إيطاليا.

تخليق حمض الأرتميسينيك هو أولُ نجاحٍ كبير لعلم الأحياء التخليقي يظهر في تطبيقاتٍ على أرض الواقع. وتظهر فيه قدراتُ هذا التوجه جنبًا إلى جنب مع التحديات



شكل ٤-١: التخليق الطبيعي والصناعي للأرتيميسينين: (أ) يعبر عن المسار البيوكيميائي في الشيح الحولي؛ (ب) يعبر عن المسار في الخميرة الطبيعية؛ و(ج) هو المسار الذي خلَّقه صناعيًّا في الخميرة ديه-كيون رو وزملاؤه. الإنزيمات المحاطة بدوائر مأخوذة من الشيح الحولي.

الهندسية الواجب تجاوزها لتصميم مسارات بيوكيميائية جديدة تعمل بكفاءة، التي تواجه الجميع وفيهم أبرزُ خبراء المجال على مستوى العالم. استُخدِمَت طرقٌ مشابهة إلى حدٍّ كبير لإعادة تهيئة العمليات الأيضية في بعض الميكروبات سهلة النمو لتُصنِّع نواتجَ غير عادية من نباتات معينة، وذلك في إنتاج المواد الأفيونية مثل المورفين والكودايين. وعلى نفس النهج، نُقِلَ إنزيم من نبات الجينسنج إلى الخميرة مع تهيئة الظروف اللازمة ليعمل بكفاءةٍ داخلها، فصارت تُنتج لنا عقار «جينسنجوسايد آر إتش ٢» المضادَّ للسرطان في تجارِبَ أولية أُجرِيَت على نطاقٍ صغير. ومجددًا، نجد أن تحقيق هذا الهدف استلزم

خطواتٍ لم تكن متوقَّعةً في البداية، مثل تثبيط المسارات البيوكيميائية في الخميرة التي قد تُحلل المنتج المرغوب فيه.

تطوير أسلحة الجهاز المناعي

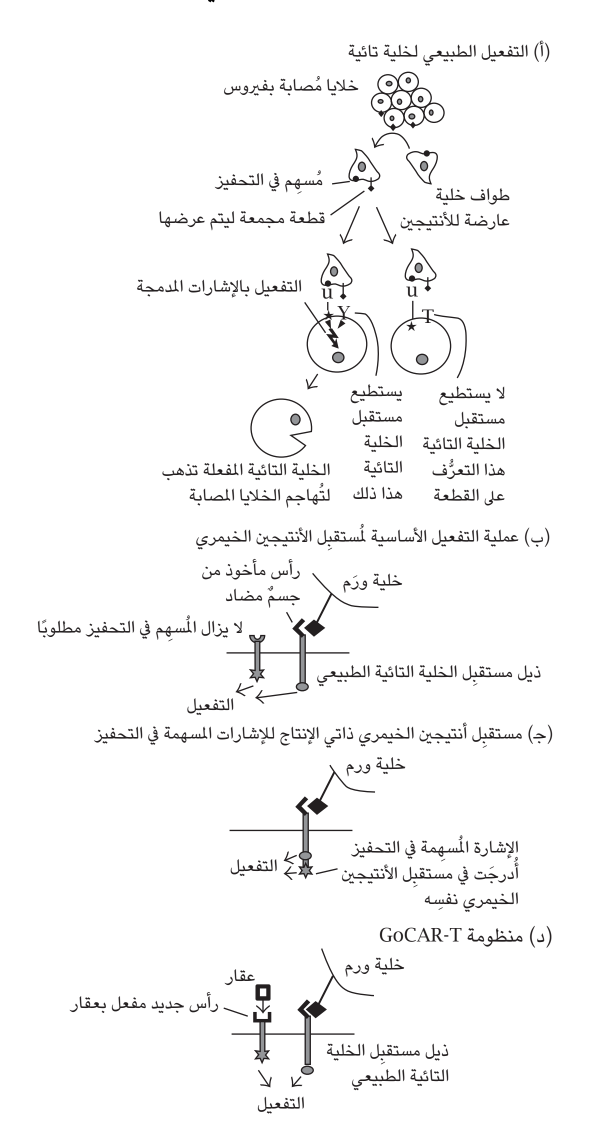
هناك زخمٌ كبير في أبحاث السرطان يستهدف إقناع الجهاز المناعي بأن يرى الورمَ تهديدًا خبيثًا بدلًا من تسامحه معه. غالبًا ما تظهر على سطح الخلايا السرطانية جزيئات غير معتادة ينبغي نظريًّا أن تكون علامةً على كونه دخيلًا يجب أن يستهدفه الجهازُ المناعي. لكن للأسف غالبًا ما تُشَجِّع بيئةُ الورم الجهازَ المناعي على تقبُّله بدلًا من تحفيزه ضدَّه. وشهدَت الأعوام الأخيرة أبحاثًا لتطبيق تقنيات الهندسة الوراثية لتسليح الخلايا المناعية بالعُدة التي تحتاج إليها من البروتينات المخلَّقة صناعيًّا للتعرف على الورم، ومن ثَم «إجبارها» على التعامل معه كدخيل بلا تهاون. أغلب هذه التطبيقات تُركز على الخلايا التائية القاتلة، التي يستخدمها الجسم للفتك بخلاياه إن ظهرَت عليها بروتيناتٌ غريبة، كما تفعل حين ينمو الفيروس بداخلها.

تحمل كلُّ خلية تائية بروتينًا تعريفيًّا على سطحها، وهذه البروتينات تُسمى «مستقبِلات الخلايا التائية». يتحوَّر عشوائيًّا الجين الذي يحمل شفرةَ بروتين رأس المستقبِل، وهو المسئول عن التعرُّف على الهدف، وهي خطوةٌ طبيعية خلال تكوُّن الخلايا التائية؛ لأنها تسمح بتكوُّن نسخٍ مختلفة من الخلايا التائية التي بدورها تتعرَّف على أهدافٍ متنوعة. ويستبعد الجسمُ الخلايا الناتجة إن كانت ذاتَ استعداد عالٍ لاستهداف خلايا الجسم الطبيعية، أو كانت عاجزةً عن التعرُّف على أي شيء. تترك عملية الاستبعاد هذه للجسم جيشًا من الخلايا التائية تتعرف على نحو ضعيف للغاية على بروتينات الجسم الطبيعية، لكنها قد تكون مثلًا ناجزةً في التعرُّف على بروتين فيروسي معيَّن ما أن يظهر. في الغالب، تبقى تلك الخلايا التائية خاملة. وهناك صنفٌ آخر من خلايا الجهاز المناعي يُسمى الخلايا العارضة للأنتيجينات (أي مولِّدات الضد) التي تطوف الجسم باستمرارٍ مجمعةً عيناتٍ من الجزيئات التي تجدها في أي موضع قد يبدو ملتهبًا أو مصابًا. وتعرضها على مستقبلات الخلايا التائية، مع إرسال إشارةٍ ثانية لمستقبِل آخر على سطحها تُسهِم في التحفيز. الإشارة المُسهِمة في التحفيز وحدها لا تنشط الخلايا التائية، لكن إن تعرَّفَت المستقبِلات على الجزيء المعروض عليها، فإن الإشارتين معًا كَفيلتان

بتفعيل الخلايا التائية لتبدأ بالهجوم على أي خلايا طبيعية يستطيع هذا المستقبلُ التعرفَ عليها (شكل ٤-٢أ).

توصَّل علماء المناعة إلى طريقةٍ لتطوير خلايا تائية ذاتِ مستقبلات مخلَّقة باستخدام الهندسة الوراثية لجعلها تستهدف مركبًا معيَّنًا مرتبطًا بالأورام. يحدث هذا بأن يُستبدل برأس المستقبِلات الطبيعية وحدة تركيبية مخلقة مشتقة من جسم مضادٍّ يتعرف على بروتين الورم. البروتين الناتج يُسمى مستقبِلًا خيمريًّا للأنتيجين، فيصبح لدينا خلايا تائيةٌ حاملة لمستقبل أنتيجين خيمري (شكل ٤-٢ب). إذا أخذنا بعضًا من الخلايا التائية في جسم المريض ثم عدَّلناها بهذه الطريقة وأعَدْناها، فإن مستقبلات الخلايا التائية الناتجة ستتعرف على الهدف، لكنها قد لا تهاجم الورم ما لم يكن يوجد تحفيز مُسهِمٌ معها. لذا في الأجيال الجديدة من مستقبلات الأنتيجين الخيمرية، أُضيفت للمستقبلات منطقةٌ داخلية تُعطي إشارةَ مستقبِلات الخلايا التائية العادية، وكذلك الإشارة المُسهِمة في التحفيز، حتى ولو لم يكن هناك أيُّ مُسهِم خارجي حقيقي في التحفيز (شكل ٤-٢ج). أظهرَت هذه الخلايا فعالية كبيرة في مهاجمة الأورام في التجارِب السريرية. لكن لسوء الحظ غالبًا ما تكون فعاليةُ هذه الخلايا أكثر مما ينبغي، فتُطلق عاصفة من السيتوكينات في الجسم، حيث تنشط آليات الالتهاب والمناعة في الجسم لمستوياتٍ خطيرة، وتتسبَّب في أضرارٍ جسيمة مهددة الحياة للجسم كلِّه. لذا من الواضح أننا نحتاج إلى درجةٍ سيطرة أعلى على هذا العلاج ليُصبح من الممكن تعميم الاستفادة منه. اتخذَت شركة بيليكوم للأدوية هذا المسار في تصميمها الذي أسْمَته «GoCAR-T» (شكل ٤-٢د)، حيث تُستخدم مستقبلات الأنتيجين الخيمرية مجردةً من مناطقِ الإسهام في التحفيز، ويُضاف إليها مستقبِل جديد للإسهام في التحفيز ينشطه عقار بدلًا من الخلايا العارضة للأنتيجين. الفكرة أنه صار بإمكان الطبيب أن يتحكَّم في كمية العقار التي يُعطيها المريضَ زيادةً أو نقصانًا؛ ليتحكم في الخلايا التائية المضادَّة للورم ومدى استجابتها للتنشيط الذي سيحدث عندما تقابل خلايا الورم. هذا بالإضافة إلى العديد من التطويرات الأخرى المزمَع تطبيقُها على منظومة الخلايا التائية الحاملة لمستقبل أنتيجين خيمري، لكنها لا تزال قيد البحث.

ويمكن من حيث المبدأُ تطبيق فكرة الخلايا التائية ذات مستقبلات الأنتيجين الخيمرية؛ لاستهداف أهدافٍ أخرى غير الأورام، وفي ذلك مثلًا الفيروسات والطفيليات الأخرى، لكن مسار العدوى يجب أن يكون بطيئًا بما يكفي لتتمَّ هندسة الخلايا وراثيًّا قبل فوات الأوان. وهذا ما لا نملكه حتى الآن في حالة الفيروسات سريعةِ النمو.



شكل ٤-٢: الخلايا التائية الحاملة لمُستقبِل أنتيجين خيمري: (أ) مسار التفعيل الطبيعي للخلية التائية؛ (ب) عملية التفعيل الأساسية لمستقبِل الأنتيجين الخيمري؛ (ج) مستقبل أنتيجين خيمري ينتج الإشارات المسهمة في التحفيز لنفسه؛ (د) منظومة GoCAR-T التي يمكن التحكُّم فيها بعقار.

تصنيع لقاحات في مواجهة الأوبئة الجديدة

تخلَّلَت الأوبئة التاريخَ البشري بطوله (وأسهَمَت في تشكيله في غالب الأحيان)، وما زلنا معرَّضين لظهور أوبئةٍ جديدة، خصوصًا من الفيروسات التي ما زلنا لا نعرف إلا القليلَ من الأدوية الفعالة معها. لنتصوَّر المخاطر الممكنة؛ دَعونا نتذكر أن الوباء الذي تسبَّب فيه فيروس الإنفلونزا «إتش ١ إن ١» عام ١٩١٨ قتَل ما بين ٣ و٥ بالمائة من البشر على مستوى العالم، وهو أكثرُ ممَّن قُتِلوا جرَّاء القتال في الحرب العالمية الأولى. وقتل الوباءان الناتجان عن فيروسَي الإنفلونزا «إتش ٢ إن ٢» و«إتش ٣ إن ٢» نحو مليون إنسان في خمسينيَّات وستينيَّات القرن الماضي. ونحن في الحقيقة لا نملك عقاقيرَ ناجعةً لعلاج الإنفلونزا، لكن اللقاحات تعمل جيدًا ما دامت مخصَّصة للسلالات الصحيحة. المشكلة في تفشِّي سلالاتٍ جديدة هي أنه يجب أولًا فصلُ الفيروسات وإكثارها؛ ومن ثَم تُرسل إلى مصنِّعي اللقاحات. عند تفشي فيروس «إتش ١ إن ١» عام ٢٠٠٩، استغرق هذا الأمر ثلاثة أشهر. ثمة طريقٌ مختلف قليلًا يعتمد على علم الأحياء التخليقي، واختبرَته مجموعةٌ من المختبرات عام ٢٠١٣ عند تفشي فيروس «إتش ٧ إن ٩»، ويبدأ بقراءة تسلسل الفيروس عند فصله أول مرة. بعد ذلك يُرسَل هذا التسلسل إلى مُنتجي اللقاحات مباشرةً، بسرعة إرسال بريد إلكتروني؛ وبعدها يستخدمونه لتصميم فيروس معملي حميد؛ لتحفيز المناعة ضد الفيروس الحقيقي، ويُدخِلونه إلى خلايا لإكثاره لإنتاج اللقاح. وعند الاختبار التجريبي لهذه العملية استغرق الأمر نحو ١٠٠ ساعة وليس ثلاثة أشهر.

ثمة تقنية أكثرُ جرأةً تهدف للتنبؤ بالسلالات الفيروسية التي لم تظهر بعد، لكنها قد تُسبب أذًى بالغًا إن ظهرَت. فقد كانت هناك مخاوفُ طويلة الأمد من احتمال أن يتحوَّر فيروس إنفلونزا الطيور «إتش ٥ إن ١» إلى شيء قد يتسبَّب في وباءٍ بشري. يستطيع فيروس «إتش ٥ إن ١» الحاليُّ أن ينتقل من الطيور إلى طيورٍ أخرى ومن الطيور إلى الثدييات، لكنه لا يستطيع الانتقالَ من ثديياتٍ إلى ثدييات أخرى. يجب علينا هنا أن نسأل ما إذا كان من الممكن أن يتحور لينتشر بين الثدييات، وما الذي بمقدورنا فعلُه في هذه الحالة. حاول رون فوشيير وزملاؤه في هولندا البحث عن إجابةٍ لهذه السؤال بهندسةِ ثلاث طفرات وراثية تدخل على فيروس الإنفلونزا لتجعله مشابهًا لما يُصيب الثدييات. صار بإمكان الفيروس قتلُ حيوانات النمس، لكنه لم يكتسب القدرة على الانتشار فيما بينها. ثم حقَن العلماء حيوانات النمس بنُسخٍ من الفيروس مأخوذةٍ من نمسٍ آخر قتله الفيروس، وكرَّروا هذه العملية مِرارًا، فوجدوا في النهاية أن الفيروس تطوَّر إلى سلالةٍ

جديدة تستطيع الانتقال بين حيوانات النمس. وهذا بالتحديد ما كان علماء الفيروسات يخشَون من إمكانية حدوثه، مع فارق أن التجارِب التي تحوَّر فيها فيروس «إتش ٥ إن ١» إلى سلالةٍ قاتلة تنتشر بين الثدييات جرَت في بيئةٍ آمنة تمامًا في معاملَ معزولة ومؤمَّنة وليس في البرِّية. كرَّر العلماء مرارًا الجزئية العشوائية من التجربة (أي نقل الفيروس من نمس ميت إلى نمس حي، والانتظار حتى تحدث طفرات)، وأتبعوها في كل مرة بقراءة تسلسل الفيروس الناتج. وجدوا أن طفرتين ظلَّتا تظهران باستمرار، بالإضافة إلى الطفرات الثلاثة الأُوَل التي صمَّمها الباحثون، مما يوحي بأنها طفراتٌ مهمة لانتقال الفيروس بين الثدييات. ويبدو نظريًّا أن بابًا عظيمًا لتأمين أنفسِنا من الأوبئة ينفتح أمامنا من خلال هذا التوجُّه في دراسة الفيروسات (أي بأن نُخلِّق في المعامل عمدًا أكثرَ ما نخشى ظهورَه في الطبيعة) التي يتبعها التأهُّب بصنع اللقاحات اللازمة.

علم الأحياء التخليقي والتشخيص

تأتي عملية التشخيص قبل أي محاولات علاجية. وأهم ما نبحث عنه في أي اختبار تشخيصي هو دقَّته، كما أن السرعة ضروريةٌ في الحالات الحادَّة كاحتمال وجود عَدوى مثلًا. عندما يُشتبه في وجود عدوى بكتيرية، يكون الاختبار التشخيصي المعتاد هو عملَ مزرعةٍ بكتيرية من عينةٍ على طبقٍ من الآجار يعقبه فحصُ خصائص المستعمرات البكتيرية المتكونة (مثل اللون والشكل والرائحة وهكذا)، وقد يُضاف لهذه الأطباق مضادٌّ حيوي، لقياس حساسية البكتيريا ضد طائفة من المضادات الحيوية. تكمن المشكلة في أن هذا يستغرق وقتًا طويلًا (في المعتاد تُترك المزرعة طَوال الليل)، وخلال هذا الوقت يتلقَّى المريض علاجًا قائمًا بقدرٍ كبير على تخميناتٍ واعية. وهناك اختبارات نتائجها أسرعُ تعتمد على الأجسام المضادَّة أو تفاعل البلمرة المتسلسل (الذي تناولناه في الفصل الثاني)، لكن هذه الاختبارات يمكن أن تُناسب مجموعةً محدودة جدًّا من البكتيريا الشائعة. ما زال أحد تطبيقات علم الأحياء التخليقي في هذا الصدد في مرحلة التجريب، وهو عن طريق هندسة الباكتيريوفاج وراثيًّا ليحملَ «جينات مُخبِرة» تجعل البكتيريا المصابةَ بالعدوى تبعث ضوءًا. ويهاجم كلُّ نوع من الباكتيريوفاج نوعًا مختلفًا من البكتيريا، ويمكن تعديلها وراثيًّا لتصبح أكثر تخصصًا. ويمكن استخدام خليطٍ متنوع من الباكتيريوفاج المعدل بإضافة الجينات المُخبِرة له للكشف عن نوع البكتيريا سريعًا. نجحَت هذه الأنظمة

التجريبية في الكشف عن وجود بكتيريا اليرسينيا الطاعونية في الإنسان، وهي البكتيريا المسببة للطاعون الدبلي، خلال ساعتين.

تتطلَّب عملية التشخيص المعتادة تجهيزاتٍ معمليةً لا بأس بها، وهذه مشكلةٌ في الدول النامية أو في رحلات استكشاف البرِّية. لذا حاول جيمس كولنز وزملاؤه التعاملَ مع هذه المشكلة بعمل خليطٍ من الدي إن إيه والإنزيمات اللازمة لنسخ الجينات ثم ترجمتها إلى بروتينات، وتجفيف هذا الخليط بالتجميد على قطعةٍ من الورق. جعلَت الأنظمة المخلقة تكلفةَ هذه الطريقة ضئيلةً للغاية (بضعة بنسات) وتطويرها لا يستغرق وقتًا؛ لأنه لا حاجة إلى إدراجها داخل خلايا ما في كل مرة نُجري فيها الاختبارات. واختبارًا لهذا الفكرة؛ طوَّر الفريق دائرةً بيولوجية مخلَّقة بسيطة، تقوم هذه الدائرة في المعتاد بتثبيط إنتاج بروتين فلوري معيَّن، لكن في حالة وجود الحمض النووي لسلالة معينة من فيروس الإيبولا فإنها تسمح بالتعبير عن جين البروتين الفلوري. وعلى الرغم من تكلفة النظام البسيطة جدًّا فإنه تمكَّن من الكشف عن وجود فيروس الإيبولا، بل التمييز بين سلالاته الموجودة في دول مختلفة، حتى مع وجوده بكميات ضئيلة.

أُجريت اختباراتٌ على الفئران لأغراض تجريبية بحتة، حيث عُدِّلت بكتيريا أمعاء الفئران وراثيًّا لكي تُراقب الحالة الفسيولوجية لجسم الكائن المضيف، وتُبلغنا بالنتائج عندما تخرج مع الفضلات. إن طبَّقنا الفكرة نفسَها على البشر، فلربَّما يُصبح من الممكن مثلًا أن نبنيَ حماماتٍ تُترجم إشارات هذه البكتيريا، وتُحذرنا إن لم يكن شيءٌ ما على ما يرام.

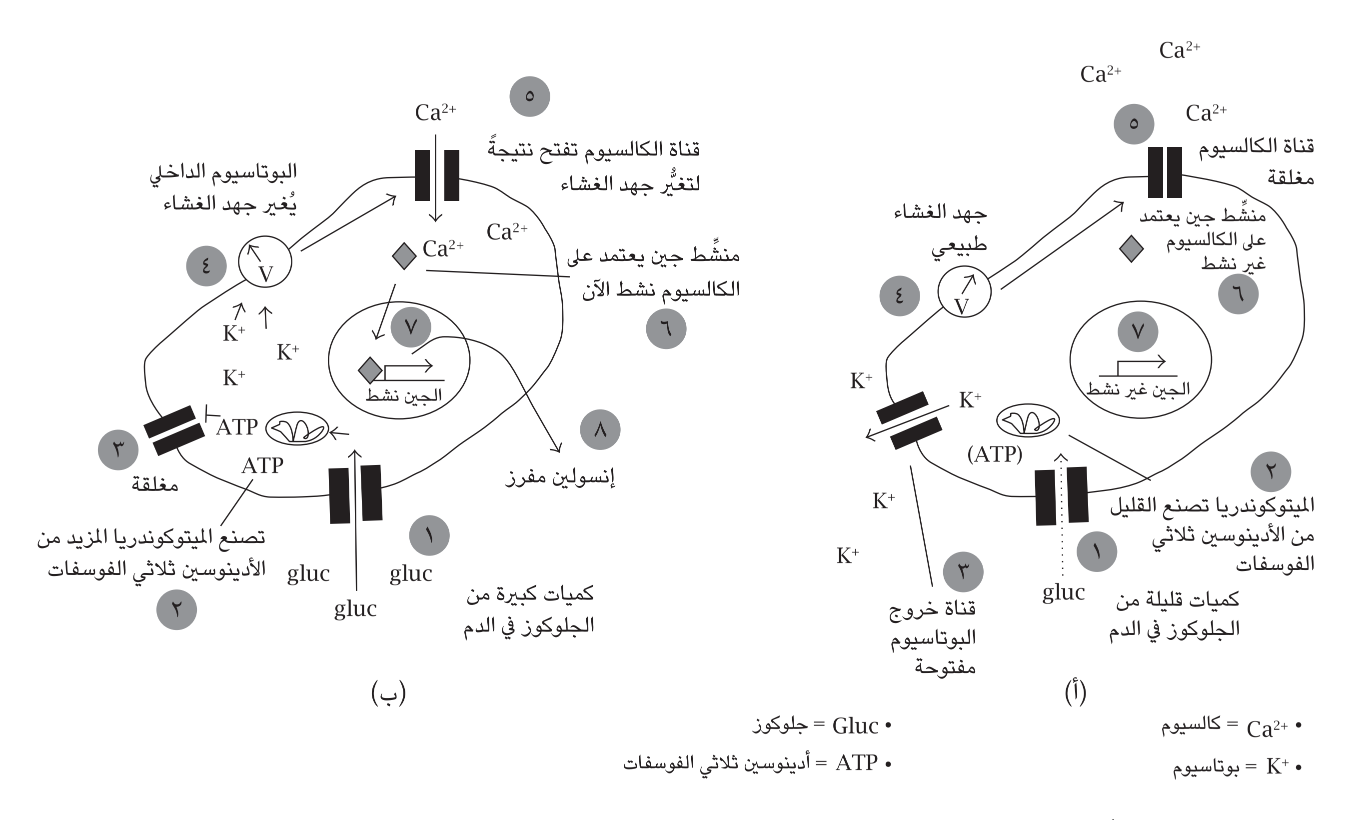
أنظمة فسيولوجية مُخَلَّقة

يُعاني الكثير من الناس من أمراضٍ ناتجة عن أن جزءًا مهمًّا من الجسم لم يؤدِّ مطلقًا وظيفته كما يجب، أو توقَّف عن العمل نتيجةَ إصابةٍ ما، غالبًا ما تتعلق بالمناعة الذاتية. من أمثلة ذلك داء السكَّري من النوع الأول، والطريقة التقليدية للسيطرة عليه هي حقن الإنسولين في أجسام المرضى الذين لا تصنع أجسامُهم كمياتٍ كافيةً منه؛ وهي مسألةٌ مرهقة ويُصاحبها ضبطٌ دقيق للنظام الغذائي ولعبٌ للرياضة؛ لأن جرعة الإنسولين ما هي إلا تقديرٌ للكمية التي يحتاج إليها الجسم، وليس الكمية التي يُفرزها الجسم استجابةً لقياسه لاحتياجاته طَوال الوقت. هناك ثلاثة اتجاهات رئيسية في الأبحاث الطبية لحلِّ هذه المشكلة. يتمثَّل الاتجاه الأول في بناء مِضخَّات إلكترونية تُفرز الإنسولين حسَب كمية

الجلوكوز في الدم في أي لحظة، وتوجد بالفعل أنظمةٌ من هذا القبيل قيد الاستعمال. ويوجد اتجاه آخَر يتمثل في استخدام تكنولوجيا الخلايا الجذعية لمحاولة إنتاج أو استبدال الخلايا الناقصة، ولكن قد تُواجهنا معضلةٌ في هذا الاتجاه عند مواجهة الأمراض التي تظهر بسبب تدمير الجهاز المناعي لخلايا مهمة كما في السكري من النوع الأول؛ لأنه قد يُدمر الخلايا الجديدة أيضًا. يستخدم الاتجاه الثالث علم الأحياء التخليقي ليُصمم أنظمةً جديدة تؤدي الوظيفة المطلوبة لكن في نوعٍ آخَر من الخلايا. حتى لحظة كتابة هذا النص، لم تُجرَّب مثلُ هذه المسارات البيوكيميائية في البشر، لكنَّ أداءها جيدٌ في الاختبارات على الحيوانات.

كان مينجتشي شيه وزملاؤه في بازل روَّادًا للكثير من أبحاث علم الأحياء التخليقي في هذا الصدد. وللسيطرة على السكريِّ من النوع الأول في الفئران، عدَّل الباحثون في سلالةٍ خَلوية بشرية بإضافةِ مجموعةٍ من القنوات الناقلة إلى غشاء الخلية، ومن شأن هذه القنوات أن تُحافظ على تركيزِ أيونات البوتاسيوم والكالسيوم منخفضًا داخل الخلايا العادية، عندما تكون الخليةُ في حالةِ انخفاضٍ للجلوكوز (شكل ٤-٣أ). أما عندما يكون تركيز الجلوكوز مرتفعًا في محيط الخلية، فيتدفق الجلوكوز من خلال إحدى هذه القنوات الجديدة إلى داخلها، وتستخدمه الخلايا وَقودًا لصُنع جزيئات الأدينوسين ثلاثي الفوسفات، وهي وحداتُ حمل الطاقة في الخلايا. تؤدي زيادة الأدينوسين ثلاثي الفوسفات إلى إغلاق القنوات التي كانت مسئولةً عن إخراج البوتاسيوم من الخلايا؛ مما يُغيِّر من فرق الجهد عبر الغشاء الخلوي ويفتح القنوات التي تؤدِّي إلى تدفق الكالسيوم إلى الداخل (شكل ٤-٣ب). كثيرًا ما يُستخدَم الكالسيوم للتحكم في عملية التعبير عن الجينات، و«استعار» أفراد الفريق مكوناتٍ لتعبيرٍ جيني يُنشطه الكالسيوم من أنظمة بيولوجية أخرى؛ لِيَربطوا ارتفاع مستويات الكالسيوم بتنشيط الجينات التي تحمل شفرة الإنسولين. ناتجُ هذه العملية هو نوعٌ من الخلايا يستطيع أن يستجيبَ لارتفاع مستويات الجلوكوز بإفراز الإنسولين.

شرَع الباحثون في اختبار القدرة العلاجية لهذه الخلايا بإدخالها في أجسام فئرانٍ مصابة بالسُّكري من النوع الأول. كانت النتيجة أن عادت مستوياتُ الإنسولين في الجسم إلى طبيعتها، وانخفضَت مستويات السكر في الدم إلى القيم الطبيعية خلال ثلاثة أيام، وقد كانت قبلها مرتفعةً جدًّا طَوال الوقت في هذه الفئران، واستقرَّت على هذا النحو حتى انتهاءِ هذه الدراسة بعد عدة أسابيع.

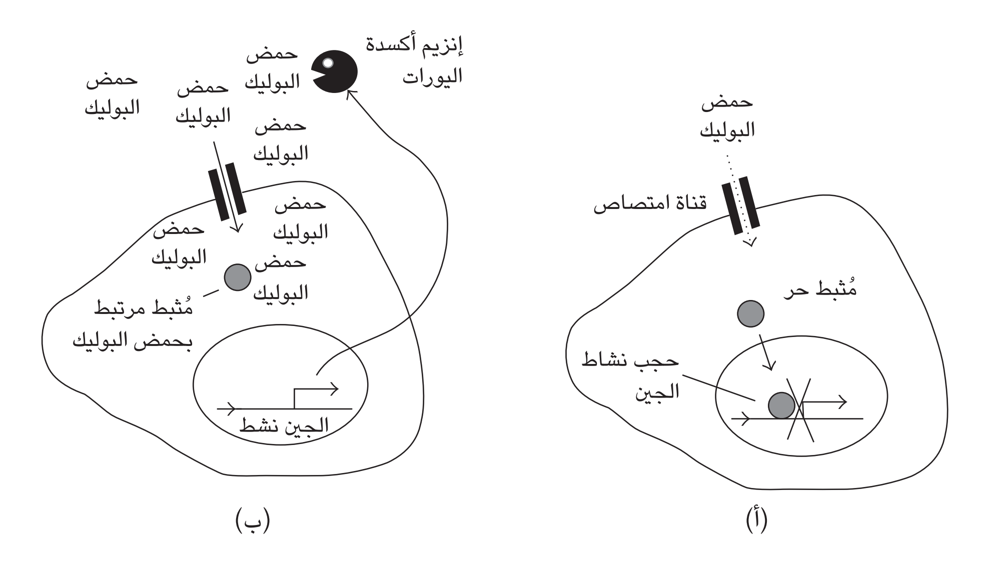


شكل ٤-٣: التحكُّم في مستوى الجلوكوز في الدم بإنسولين من نظام مخلَّق غير بنكرياسي: (أ) يُعبر عن حالة النظام عند انخفاض الجلوكوز؛ و(ب) يعبر عن حالة النظام عند ارتفاع الجلوكوز وما يتبعه من إنتاج للإنسولين.

طوَّر باحثون نظامًا مشابهًا للتعامل مع مرَض النقرس في الفئران. النقرس هو التهابٌ في المفاصل ينتج عن تبلور حمض البوليك (والمعروف أيضًا باسم حمض اليوريك) وترسُّبه فيها. في المعتاد يُعالج النقرس إكلينيكيًّا بأدويةٍ تَزيد إخراج الكُلْيتَين لحمض البوليك من الجسم، وهناك أيضًا أدويةٌ جديدة نسبيًّا تُقلل كمية حمض البوليك التي يصنعها الجسم ابتداءً. نظريًّا، يبدو أن هذه المشكلة يمكن أيضًا أن تُحَلَّ إن تَمكنَّا من التخلص من حمض البوليك في سوائل الجسم. وهناك بالفعل إنزيمات تقضي على حمض البوليك؛ كإنزيم أكسدة اليورات الذي تصنعه بعض الفطريات مثلًا. لكن المشكلة هي أن وجودَ كمياتٍ صغيرة من حمض البوليك مفيدٌ للجسم؛ حيث يحميه من الإجهاد التأكسدي؛ لذا ليس من المنطقي أن نُدخل تعديلاتٍ على الجسم ليُنتج الكثير من إنزيم أكسدة اليورات. ما نحتاج إليه هو نظامُ تحكم مغلق (كما فعلنا مع داء السكري)؛ لتتمكَّن الخلايا من تعيين كمية حمض البوليك الموجود، وتتخلَّص مما يَزيد عن حاجة الجسم فقط.

أنشأ كريستيان كيمر وزملاؤه (في معمل بازل نفسه) منظومةً تُحقق هذا (شكل ٤-٤). محور المنظومة بروتينٌ من بكتيريا «دينوكوكس راديوديورانس» يمكنه أن يرتبط بحمض البوليك إن وُجِد، أو بتسلسل دي إن إيه يقع قبل الجين ليمنع تنشيطَه بحجبِه عن آلات النَّسخ، يُسمى بتسلسل «المشغل». إن أمكن هندسةُ بعضٍ من خلايا الثدييات وراثيًّا لتحمل نسخةً من هذا البروتين فيُمكنه، بالتعاون مع القنوات التي تدخل حمض البوليك إلى الخلايا ابتداءً، أن يجعل التعبير الجينيَّ عن إنزيم أكسدة اليورات (المأخوذ من الفطريات) محكومًا بوجود حمض البوليك وكميته (شكل ٤-٤). إذا ارتفعَت مستويات حمض البوليك أكثرَ من اللازم، فستبدأ الخلايا بتصنيع إنزيم أكسدة اليورات حتى تهبط مستوياتُ حمض البوليك مرةً أخرى. بعدما تأكَّد الفريق من أن النظام يؤدِّي وظيفته عند تجرِبته في أطباق الاستنبات، أدخل الخلايا التي تحمله في أجسام الفئران التي أبْدَت ميلًا وراثيًّا للإصابة بالنقرس. وأكسبَت الخلايا الحاملة لهذا البروتين الفئران مقاومةً لا بأس بها ضد هذا المرض.

يوجد الكثير من الأمراض الأخرى، بعضها واسع الشيوع، التي يمكننا نظريًّا أن نُكافحها جيدًا باستخدام تحكُّمٍ مغلق؛ مثل نسبة الكولسترول وضغط الدم ونشاط آليات الالتهاب في الجسم مع التقدم في العمر. استخدَمَت التجارِب التي ذكرتُها توًّا والتي أجريت على الفئران خلايا محصورةً داخل نظام يدخل إلى الجسم المضيف، وليس خلايا تتجوَّل



شكل ٤-٤: استخدام مكونات من البكتيريا والفطريات والثدييات لعملِ نظامٍ فسيولوجي اصطناعي لمكافحة النقرس يستخدم التحكُّم المغلق.

بحريةٍ داخل الجسم، ولم تُجرَ أيُّ تعديلات على جينوم الفئران. ومن ثَم لن يتطلب استخدامُ مثل هذه الأنظمة على البشر قَبولًا أخلاقيًّا لهندسةٍ وراثية للبشر أنفسهم، بل ربما لن يكون إدخالها إلى جسمٍ أشقَّ عليه من زرع الأجهزة الشائعة نسبيًّا من قَبيل مُنَظِّمات القلب ومِضخَّات الإنسولين وما شابه ذلك من الأجهزة. لكن على أي حال ما زالت ثَمة مخاوفُ جِدِّية فيما يتعلق بضوابط السلامة إن رفض الجسم النظام أو تسربَت الخلايا المعدلة عرَضًا في جسم الكائن المضيف. لذا ربما نجد الطبَّ البيطري متصدِّرًا لاستخدام الأنظمة الفسيولوجية المعدَّلة قبل أن نراها تُستخدَم في البشر.

الأنسجة المُصمَّمة

هندسة الأنسجة هي عملية بناء أنسجةٍ جديدة لتحلَّ محلَّ جزءٍ من الجسم تَضرَّر جراء إصابةٍ ناجمة عن صدمةٍ أو عدوى، أو لم يكن يعمل جيدًا منذ البداية نتيجةً لمرض خلقي. في الوقت الحالي، تنحصر التطبيقات الطبِّية لهندسة الأنسجة في بناء أجزاء بسيطة

نسبيًّا ذات خلايا متجانسة (مثل الغضاريف والعظام والجِلد وما إلى ذلك)، وتبدأ في العموم بصُنع هيكلٍ صناعي قابلٍ للتحلُّل حيويًّا يمكن للخلايا المطلوبة أن تستوطنَه، ويمكن زراعته داخل جسم المريض، ومع مرور الوقت تستبدل الخلايا الهيكل وتنتج موادَّ عضويةً كالكولاجين مثلًا لتحلَّ محلَّه، فتُصبح لدينا في النهاية بِنْيةٌ قريبةُ الشبَه ببِنية الجسم الطبيعية. ما زال هنالك حاجةٌ ملحَّة لإنشاء أنسجةٍ أعقد مثل أنسجة الكُلى والحبل الشوكي، لعلاج المرضى الذين يحتاجون إلى زراعة أعضاء، بل ربما نحتاج إلى أن نستحدثَ أنسجةً غير طبيعية تُصمَّم حسب الطلب لتصليح عطب ما في الجسم، أو لتكون سطحًا موائمًا بين الجسم وبين أعين أو آذان أو أطراف صناعية.

تبدأ إحدى أفضل التقنيات الواعدة في تخليق الأنسجة المعقَّدة باستخدام الخلايا الجذعية (وهي خلايا تشبه خلايا الجنين في مراحله الأولى؛ حيث يمكنها أن تتمايز مكونةً أيَّ جزء من أجزاء الجسم). تبدأ عملية تصنيع الأنسجة، ولتكن مثلًا أنسجة العضلات القلبية، من الخلايا الجذعية بتعريضها لتسلسلٍ من الإشارات كالتي تتعرَّض لها خلايا جنينٍ حقيقي إن كانت ستُصبح في النهاية جزءًا من القلب. وهذا التعريض يعني إضافةَ ما يلزم من الهرمونات والعقاقير وما إلى ذلك على الخلايا في طبق استنبات. إن أُنجِزَت هذه المهمة كما يجب، فستتمايز الخلايا في النهاية لتصنع النسيج المطلوب (في حالة أنسجة القلب، يمكن أن نراها تنبض داخل طبق الاستنبات). لكن المشكلة هنا أنه مع أن الخلايا تُنسق فيما بينها لتترتَّب مكوِّنةً النسيجَ المطلوب، فإنها لا تصنع شكل عضوٍ كامل، لأن هذه العملية تتحدَّد في الطبيعة عن طريق تفاعلاتٍ بين أجزاء الجنين الأخرى، ولا يتأتَّى ذلك للخلايا الجذعية في الطبق. يتساءل بعضُ علماء الأنسجة المتصدرين هذا المجالَ عمَّا إذا كان يمكن لعلم الأحياء التخليقي أن يُساعدهم في تعديل الخلايا — ليس خلايا جذعية وإنما خلايا مساعدة — لتُعطيَ النسيجَ المستنبت المعلوماتِ المكانية التي يحتاج إليها. ميزة هذه الفكرة، إن نجَحْنا في تطبيقها فعلًا، أنها تُغنينا عن التعديل في الخلايا الجذعية نفسِها، مما يُقلص من خطر حدوث تعقيدات غير مقصودة فيها؛ فالخلايا المساعدة هي وحدها التي ستحمل التراكيبَ البيولوجية المصطنعة، ويُمكننا هندستها بحيث تقتل نفسها في نهاية العملية.

يحدث معظم تطور الأنسجة الطبيعية في الرحم، ويعتمد على بضع عمليات أساسية تقوم الخلايا بكلٍّ منها وفق توقيتاتٍ وكمياتٍ وترتيبات معيَّنة، لبناءِ مختلِف أجزاء الجسم. من هذه العمليات التضاعف السريع، وانتحار الخلايا وهجرتها، والاندماج بين

خليتين، والتلاصق بين الخلايا، وتكوين مسطَّحات خلوية، وثني هذه المسطحات (وهذا قد يشتمل على صُنع تراكيبَ أنبوبية). تتم هذه العمليات من خلال تبادلٍ كثيف للإشارات بين الخلايا. كخطوةٍ أولى لنتمكَّن من تصنيع أنسجة مصممة، بدأ علماء علم الأحياء التخليقي ببناءِ مكتبة صغيرة للأنظمة الجينية المستحدثة التي يمكن وضعها في الخلايا البشرية بحيث يؤدي كلٌّ منها عند تنشيطه واحدةً فقط من هذه المهام. أظهرَت هذه الأنظمة الجينية نجاحًا عندما جُرِّبَت في مستنبتاتٍ خلوية في غاية البساطة، لكنها لم تُربَط بعد بمنظومةٍ تحكم خلوي أكبر لتُثمر شيئًا مفيدًا. ولا يسَعُنا سوى الانتظار لنرى ما إن كان سيتضَّح أن هذا أمرٌ سهل أو غايةٌ في الصعوبة.

الفصل الخامس

علم الأحياء التخليقي في خدمة الهندسة

مع أنه من السهل توقُّع أن يعود علم الأحياء التخليقي بالنفع على الطبِّ والكيمياء، قد يبدو غريبًا أن يكون له صلةٌ بالعالم غير العضوي لهندسة البنايات والكباري وأجهزة الكمبيوتر. غير أن الأنظمة البيولوجية بقدرتها على التجاوُب مع المتغيرات وصغر تراكيبها الجزيئية تملك بالفعل القدرةَ على حلِّ بعض المشكلات الكبرى (بل ربما تخلق لنا بعض المشاكل الجديدة). ومرةً أخرى مُراعاةً لمساحة الطرح، سيتناول هذا الفصلُ حقلًا شاسعًا بمناقشةِ أمثلة معدودة من ثلاثة مجالات في الهندسة الحديثة: البناء والتشييد، والحوسبة، والاتصالات.

العمارة والبيئة المصطنعة

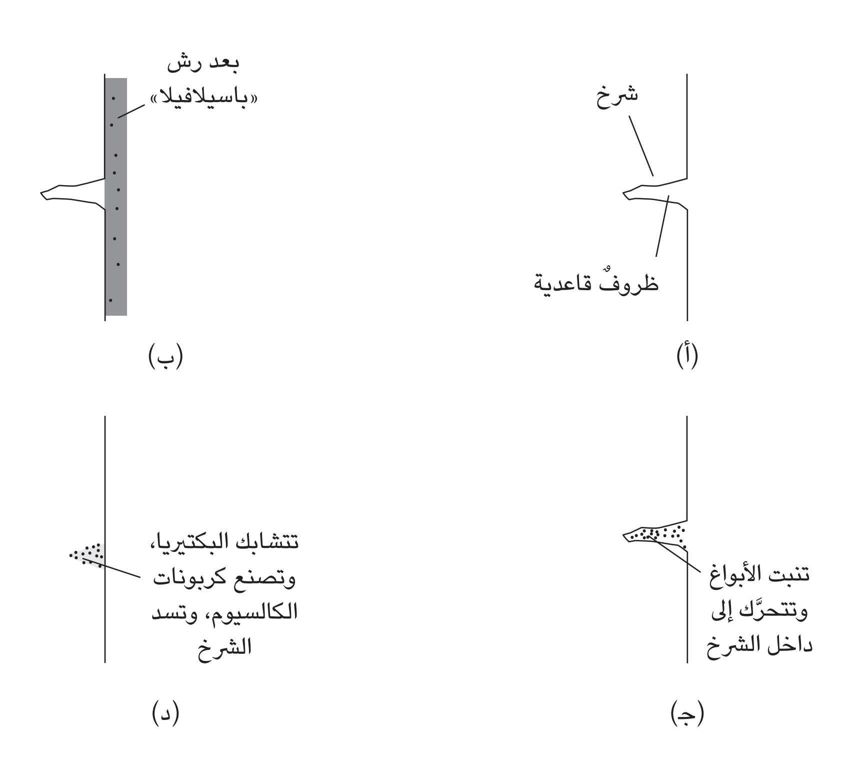
بات أكثرُ من نصف سكان العالم يعيشون الآن في المدن، ونجد أن البيئاتِ المحيطةَ بالناس أغلبَ الوقت ما هي إلا بيئاتٌ من صنع البشر. يُشكِّل تشييدُ هذه البيئة المصطنعة (وإعادةُ تشييدها) ما لا يقلُّ عن ١٠ بالمائة من انبعاثات الكربون عالميًّا، هذا إلى جانب ما تحتاج إليه المباني من تدفئةٍ وتبريد وإضاءة، ممَّا يتسبب في المزيد من الانبعاثات. ويتجاوز إسهامُ المباني في رخاء حياة الإنسان مجردَ ما تنطوي عليه من مأوًى ودفءٍ وضوء؛ فهناك أدلةٌ متزايدة تشير إلى أن طبيعة هذه البيئة الاصطناعية لها تأثيرٌ بالغ على نفسيَّة البشر وسلوكياتهم. لذا من الأهمية بمكانٍ أن نتعلم كيف نبني أفضل.

أغلبُ بنيان المدن الحديثة بنيانٌ خرساني، وغالبًا ما يكون مُدَعَّمًا بالفولاذ. والخرسانة مادةٌ ممتازة للتشييد وتُستخدم منذ عهد الرومان، وحتى اليوم تُعد الخرسانة أكثرَ المواد التي صنعها البشرُ استخدامًا على الإطلاق. فنقلها سهلٌ في صورتها الخام، كما يمكن

خلطُها وتجهيزها في موقع الإنشاء نفسه، وتُضخ بسهولة في صورة سائلة للموضع المطلوب، وإن استخدمت القالب المناسب يمكنك أن تجعلها تتَّخذُ أي شكل تقريبًا. ومع ذلك تعيبها مشكلة حقيقية؛ فسطحها معرضٌ للتشقق والشروخ نتيجةَ حدوث ارتطام مثلًا، أو بسبب التفاعل بين الأسمنت القاعدي وحبيبات الرمل المكوَّنة من السيليكا عند وجود الماء. تتفاقم المشكلة في المناطق معتدلةِ البرودة وشديدتِها، حيث قد يخترق الماءُ الشروخَ ثم يتجمد؛ مما يجعله يتمدَّد فيجعل الشروخَ أسوأ. طور فريق هيك يونكرز في هولندا حلًّا بيولوجيًّا لهذا (لكن ليس تخليقيًّا)، وذلك بإضافة أبواغ بكتيريا عصَوية ومواد مغذية مجففة للخليط الخرساني. تظلُّ هذه الأبواغ خاملةً وجافة ما دامت الخرسانةُ سليمة من الشروخ. لكن إن تصدَّعَت الخرسانة وتسلسل الماء داخلها فإن الأبواغ تنشط وتستخدم هذه المُغذِّيات لتنمو؛ ومِن ثَم تُفرز كربونات الكالسيوم، وهي مادة شبيهة بالأسمنت، هي المادة السائدة في الأصداف البحرية وبقاياها المتحجِّرة. وبهذا تلتئم الشروخ ذاتيًّا. يعمل هذا النظام بكفاءة عالية، على الأقل هذا ما وجدناه خلال التجارب المعملية، ولأنه يعتمد فقط على بكتيريا عاديةٍ غير مؤذية؛ فلن يُقابل عراقيلَ هائلة حتى يُسمَح باستخدامه في المباني الحقيقية. لكن ما زالت لدينا مشكلة؛ فبهذه الطريقة لا يمكننا جعلُ الخرسانة ذاتيةَ التعافي إلا إن كانت الأبواغ قد أُضيفت إليها أثناء صبِّها وتصلبها.

تصدَّى فريقٌ في جامعة نيوكاسل لمشكلة إيجادِ آليةٍ لتطبيق هذه الفكرة على الخرسانة المبنيَّة بالفعل. يتألَّف النظام، الذي أسمَوه «باسيلافيلا»، من محلولٍ معلق قابلٍ للرش يحتوي على أبواغ للبكتيريا العصوية الرقيقة المعدَّلة وراثيًّا لتحمل تشكيلًا جينيًّا مخلقًا، مع بعض المغذيات (شكل ٥-١). تحفز الظروف القاعدية في شروخ الأسمنت المتداعي نموَّ هذه الأبواغ. ومن ثَم يأتي دور التشكيل الجيني المخلق، الذي بفضله تكتسب البكتيريا قدرةً على الحركة بعد أن تنبت من الأبواغ، فيتغلغل جزءٌ منها عميقًا داخل الشروخ، هذا بالإضافة إلى نظام استشعار مستعار من بكتيريا طبيعية، يتحقَّق مما إذا بلغَت أعداد البكتيريا هناك النِّصابَ المطلوب. إن باتت أعداد البكتيريا كبيرةً كفاية، يجعل هذا النظام البكتيريا تأخذ أشكالًا ليفيَّة، وتُفرز نوعًا من الصمغ البكتيري الذي يجعل البكتيريا تتضافر وتتماسك، وتُفرز كربونات الكالسيوم. يصبح الشرخ بذلك مملوءًا بالأسمنت المدعم بالألياف البكتيرية المتضافرة. ومع ذلك، يجب أن نُدرك أنَّ هذا النظام ما زال في طَور البناء، ولا نعرف بعدُ إن كان ذا نفعٍ فعلًا، أو إن كانت القوانين المتعلقة

بإطلاق الكائنات المعدلة وراثيًّا ستسمح باستخدامه في البيئة العامة. على كل حالٍ يُرينا «باسيلافيلا» مثالًا لاستخدام العناصر بالغةِ الصِّغر التي يمكن إنتاجها بعلم الأحياء التخليقي في تطبيقات هائلة قد تصل حتى إلى البنايات الشاهقة.



شكل ٥-١: فكرة نظام «باسيلافيلا»، وهو مُصمم لِيُرَش على الخرسانة المتصدِّعة فيُرممها بتكوين كربونات الكالسيوم (الحجر الجيري) المدعم بوشيجةٍ من البكتيريا المتضافرة.

وبينما لا يزال علماء علم الأحياء التخليقي العمَليون يَخْطون خطواتهم الأُولى نحو الإسهام في مجال التشييد والبناء بتصاميمَ مبتكَرة مثل «باسيلافيلا»، نجد أن علماءَ حالمين أكثر يُفكرون فيما إذا كان من الممكن أن نجعل أجزاءً من البنايات حية، لتُساعد في إدارة الطاقة والحفاظ على جودة الهواء الداخلي. بل يذهب البعض أبعدَ من ذلك ليُناقشوا

إمكانية إنشاء بنايات تنمو ذاتيًّا. من الصعب أن نملك انطباعًا واضحًا عن هذه التطلعات الاستشرافية الحالمة. فمحاولات استشراف المستقبل التي رأيناها في الماضي (خصوصًا السيارات الطائرة والحقائب النفاثة التي ستكون في كل مكان) نادرًا ما تحققَت في الواقع، لكن رغم ذلك كثيرًا ما حفزَت مثلُ هذه التصورات المستقبلية أبحاثًا أخذَت في النهاية مساراتٍ مُغايرةً تمامًا.

تخزين البيانات في جزيئات الدي إن إيه

يتَّسم القرن الحادي والعشرون، في الدول المتقدمة على الأقل، ببِنيةٍ تحتية هائلة ومتنامية لتخزين البيانات الرقمية وإرسالها. تُقدر كمية البيانات الرقمة الحالية في العالم كله بنحو ٢ زيتابايت (أي ٢٠٠٠٠٠٠٠٠٠٠٠٠٠٠٠٠٠٠٠٠ بايت) ومن المتوقَّع أن تزداد، ونحتاج على الأقل إلى أرشفة البيانات الأهم منها وحفظها في صورة دائمة ما. مقارنةً بوسائط التخزين الإلكترونية والضوئية التي لدينا حاليًّا، يستطيع الدي إن إيه الاحتفاظَ بقدرٍ هائل من البيانات في حيز ضئيل جدًّا، بكثافة تخزينية تصل إلى نحو عشرة زيتابايت لكل جرام. نظريًّا، يحتاج الاحتفاظ بنسخةٍ من كل البيانات الرقمية المخزَّنة على كل جهاز كمبيوتر حول العالم، وفي ذلك بيانات الفهرسة المكملة لها، إلا إلى أقل من خمسين جرامًا من جزيئات دي إن إيه مفرَدة الشريط. هذا يُقارب وزن قدح قهوة كبير. وعلى عكس ما قد تتوقَّعه من الأنظمة البيولوجية الحساسة، نجد أن الدي إن إيه يُعد وسيطَ تخزينٍ مستقرًّا مقارنةً بالأشرطة والأقراص الصلبة والمضغوطة. فقد تبين مثلًا أن نحو أربعة أخماس جينوم الماموث الصوفي بعد رُقاده لما يزيد عن ١٠ آلاف سنة ما زال جيدًا كفايةً لنقرأه.

ما دام يُرمَز للنصوص الرقمية بسلسلة من الأصفار والآحاد، فيبدو إذن أنه سيكون من السهل أن نُحملها على دي إن إيه إن اتفقنا على استخدام القاعدة A أو C لترمزا إلى٠، والقاعدة T أو G لترمزا إلى ١. نظريًّا يُمكننا أن نؤديَ هذه العملية بكفاءة أكبر من الناحية الرياضية، لكن الميزة أن قواعد الترميز هذه تسمح لنا ببناءِ تسلسلاتٍ طويلة من الدي إن إيه لا تتتابع فيها إحدى القاعدتين G وC مسافةً طويلة؛ لأن هذا عمليًّا يُعرضنا لصعوبات في بناء تسلسل دي إن إيه وقراءتِه. وبالفعل استخدم جورج تشيرش وفريقُه هذه الفكرة ليُشَفِّر داخل جزيء دي إن إيه نصًّا طوله ٥٣٤٢٦ كلمة بالإضافة إلى أحَدَ عشر رسمًا توضيحيًّا، جميعها مقتبَس من كتابه «إعادة الخلق: كيف سيُعيد علم الأحياء التخليقي اختراعَ الحياة واختراعنا». قُسِّمَ النص إلى قِطَع من البيانات، كلٌّ منها

طوله ٩٦ قاعدة، وكلٌّ من هذا القطع مسبوقٌ بتتابُعٍ للبدء، ورمز ترقيم تسلسلي؛ ليُكَوِّن في النهاية قطعًا من الدي إن إيه المزدوج طول كلٍّ منها ١٥٩ قاعدة. تسمح التسلسلات المرافقة باستنساخ القطع وقراءة التسلسلات لاستعادة المعلومات المشفَّرة. وعندما نحصل على جميع التسلسلات، سيسمح رمز الترقيم التسلسلي بتجميع كلِّ هذه البيانات معًا وَفقًا للترتيب الصحيح. وأظهر الفريق أن بمقدوره بالفعل قراءةَ نص الكتاب من الدي إن إيه المُصَنَّع. وقد استخدم آخرون أيضا نُظُمًا أخرى لتشفير النصوص، وحققت نجاحًا مماثلًا.

تكلفة كتابة دي إن إيه وقراءته بالإضافة إلى الوقت الذي تستغرقه العملية تجعل التخزين على دي إن إيه بديلًا فاحشَ التكلفة للأقراص الصلبة المعتادة في تخزين البيانات التي تُستخدم بشكل متكرر. لكن لعله يُصبح ذا جدوى إن استُخدِم في أرشفة البيانات المهمة المطلوبِ الاحتفاظ بها للأبد، لكن بدون الحاجة إلى الرجوع إليها إلا نادرًا. فعملية تخزين البيانات على الوسائط المغناطيسية التقليدية تتطلب قراءةَ البيانات وإعادةَ كتابتها كلَّ خمس سنين إلى عَشر سنين (لأن مَغْنطة القرص تخفتُ وتتبدَّد مع الوقت). وبعد إجراء الحسابات، تبيَّن أنه للاحتفاظ بالبيانات مدةً طويلة جدًّا، خمسة قرون أو أكثر، ستكون الذاكرة المعتمدة على دي إن إيه مُجديةً أكثرَ ماديًّا. كما أن الدي إن إيه لا يواجه تهديدَ أن يصير تكنولوجيا قديمةً مهجورة كما يحدث مع أصناف تكنولوجيا الكمبيوتر الأخرى، لكن ما زالت أمامنا مُعضلةُ نقلِ تعليمات استخدام هذه الأرشيفات للقرَّاء بعد آلاف السنين؛ لأن اللغات نفسها تتغيَّر تغيرًا هائلًا خلال هذا المدى الطويل.

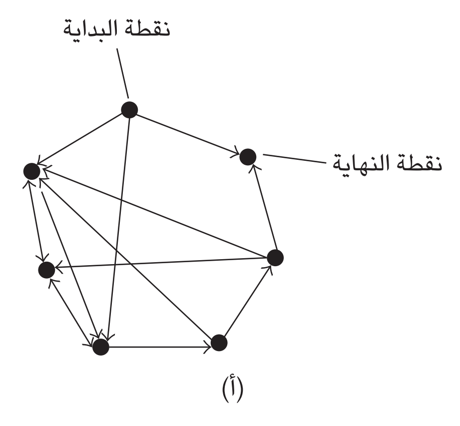
الحوسبة

يقسم علماء الكمبيوتر المسائلَ إلى عدة فئات، تعتمد (تقريبيًّا) على مدى تزايُد صعوبة حلِّ المسألة بزيادة طولها. كثيرٌ من المسائل لا تُعد مسائلَ صعبة، مثل جمع قائمة من الأعداد؛ فإذا تضاعف طول القائمة تضاعف بالمِثل الوقت اللازم للجمع. يسمى هذا الصنف من المسائل في لغة علوم الكمبيوتر مسائل من النوع P. لكن بعض المسائل الأخرى يمكن أن تزداد صعوبتها أُسِّيًّا مع زيادة طولها. على سبيل المثال، تخيل أن لديك مجموعةً بسيطة من الأعداد (ولتكن مثلًا −٦، −٤، ٣٠، ٤٥، ١١، ٩، −١٠) وتريد أن تعرف إذا ما كان يمكن الحصول على مجموعة فرعية منها مجموعُ عناصرها صفر (في هذا المثال نجد أن المجموعة الفرعية −٦، −٤، −١٠، ١١، ١٩ تُحقِّق هذا). أسرع طريقة لعمل هذا حاسوبيًّا تتم باحتساب جميع المجموعات الفرعية الممكنة وتجرِبة ما إذا كانت تُعطينا

الناتج المطلوب، وهو ما يستغرق عدد ٢ن–ن–١ من المحاولات، حيث ن هو عدد العناصر في المجموعة. وهكذا، فمع أن التحقُّق مما إذا كانت الحلول المطروحة صحيحةً في منتهى البساطة، إلا أن وقت إيجاد جميع المجموعات الصحيحة يزداد أسيًّا بزيادة ن. على سبيل المثال، إذا كان حل هذه المسألة لمجموعة من أربعة أعداد يستغرق ١١ ثانيةً مثلًا، فإن حلها لمجموعةٍ من ١٦ عددًا سيستغرق ١٨ ساعة، ولعشرين عددًا تستغرق العملية ١٢ يومًا، أما لمائة عدد فإنها تستغرق أطول بكثير من عمر الكون بأكمله. تُسمى هذه المسائل بمسائلَ من النوع NP وهي مسائلُ قدرتُنا على حلِّها حاسوبيًّا محدودة، إلا إن كانت صغيرة جدًّا.

يعتمد كثيرٌ من مسائل النوع NP (كالمسألة التي سبق شرحها) على التجريب الأعمى للتحقُّق من جميع الاحتمالات، وهي عملية بطيئة إذا كانت تتم على مُعالج واحد يعمل على التحقُّق من الاحتمالات واحدًا تِلو الآخر. حتى الأجهزة التي يقول علماء الكمبيوتر إن لها قدرةً هائلة على الحوسبة المتوازية لا تصمد أمام مثلِ هذه المسائل كلما كانت أكبر. في المقابل يمكن أن نضع في أنبوب اختبار تريليونات من جزيئات الدي إن إيه المختلفة التي يتصادم بعضُها مع بعض عشوائيًّا، وإن تمكنا من تشفير هذه المسائل الرياضية على دي إن إيه، فإن هذا الأنبوب يمكن أن يُنجز بسرعةٍ عددًا مذهلًا من الحلول الممكنة خلال ثوانٍ.

في عام ١٩٩٤، كان لليونارد آدلمان السبقُ في ابتكار جهاز كمبيوتر يعتمد على دي إن إيه أظهَر قدرةً على حل مسألة من النوع NP؛ ورغم أنه لم يكن أسرعَ من الكمبيوتر المعتمِد على السيليكون، كان إثباتًا مهمًّا لإمكانية تطبيق الفكرة. تبدأ مسألة المسار الهاملتوني التي اختارها آدلمان بمجموعةٍ من النقاط تربط بينها خطوطٌ أحادية الاتجاه (وهو ما يُعرف في الرياضيات باسم «المخطط المُوَجَّه»)، وتسأل عمَّا إذا كان هناك مسار يمكن أخذه للانتقال من نقطةِ بدايةٍ معينة إلى نقطةِ نهاية معينة، بحيث نمر أثناء ذلك بكل نقطة مرةً واحدة فقط (شكل ٥-٢أ). لحل هذه المسألة، بنى آدلمان جهازَ كمبيوتر يعتمد على دي إن إيه، ومَثَّل كل نقطة في المخطط بتسلسل دي إن إيه معيَّن طوله عشرون قاعدة، واعتبره تسلسلًا تعريفيًّا لهذه النقطة. كما مَثَّل الخطَّ الواصل بين أي نقطتين بتسلسلٍ من عشرين قاعدةً أيضًا، بحيث يتكون من القواعد العشر الأخرى في التسلسل التعريفي لنقطة بداية الخط، والقواعد العشر الأولى في التسلسل التعريفي لنقطة النهاية (شكل ٥-٢ب). ومَثَّل الخطوط التي يمكن أن تسلَك الاتجاهين بخطَّين منفصلَين كلٌّ



(أ)

التسلسل التعريفي لنقطة أخرى

التسلسل التعريفي لنقطة

CTACATGAGCTGTTCAACTC

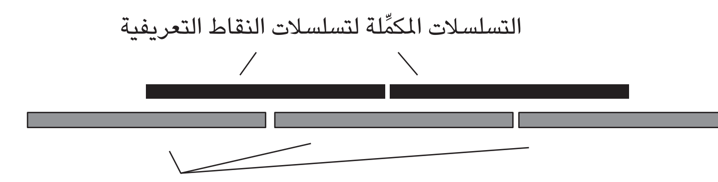
ACTGCCGTATCATTGCAACT

مقاطع متماثلة

CATTGCAACTCTACATGAGC

التسلسل التعريفي للخط الواصل بين هاتين النقطتين

(ب)



تسلسلات الخطوط التعريفية متراصَّة جنبًا إلى جنب بسبب
التسلسلات المكملة لتسلسلات النقاط التعريفية

(ج)

شكل ٥-٢: الحوسبة باستخدام الدي إن إيه: (أ) يوضح مسألة المسار الهاملتوني؛ (ب) يوضح طريقة تمثيل النقاط والخطوط بأشرطة مفردة من الدي إن إيه؛ (ج) يوضح كيف يؤدي ازدواج القواعد إلى تجميع القطع مكوِّنًا سلاسلَ طويلة تعبر عن مسارات داخل النظام.

منهما أحاديُّ الاتجاه. أما نقطة بداية المسار ونقطة نهايته، فمَثَّل الخطَّ الواصل بينهما باستخدام التسلسل التعريفي للنقطة كاملًا. وفي النهاية، يأتي الدور على بناء التسلسل المكمل لكلٍّ من التسلسلات التعريفية للنقاط (وهي تسلسلات الدي إن إيه التي يُمكنها أن تزدوج مع التسلسل التعريفي للنقطة مكونةً شريط دي إن إيه مزدوجًا).

بدأ آدلمان عملية الحوسبة بخلطِ كلِّ التسلسلات التي ترمز لخطوطٍ مع كل التسلسلات المكملة للتسلسلات التعريفية للنقاط. وحتى في أنبوب اختبار صغير، حمَل النظام أكثرَ من عشرة تريليونات من قطعِ الدي إن إيه التي تتصادم عشوائيًّا وتتلاحم لتُكوِّن أشرطة مزدوجة كلما أمكَنها؛ ومع هذه الوفرة الهائلة في العدد لا بد أنَّ كل الاحتمالات خضَعَت للتجرِبة مراتٍ كثيرة. فإذا كان لدينا خطَّان يتلاقيان عند نقطةٍ معيَّنة، فسنجد أن التسلسل المكمل للتسلسل التعريفي لهذه النقطة سيصل بين تسلسلَي الخطَّين وكأنه لاصقٌ يلصقهما جنبًا إلى جنب. فإن كان ثمة مسارٌ يمكن أن يمتدَّ من نقطة البداية حتى نقطة النهاية، فستتكون لدينا قطعةُ دي إن إيه تُعبر عن المسار بطوله، وتتكوَّن من كل الخطوط المتبعة متلاصقةً بفعل التسلسلات التعريفي للنقاط؛ وَفقًا لترتيبها الصحيح (شكل ٥-٢ج). وفي نهاية التفاعل، تُستخدَم قطع الدي إن إيه التي تُمثل التسلسل التعريفي لنقطتَي بدايةِ المسار ونهايتِه لتكوين بادئةٍ لتفاعل البلمرة المتسلسل «بي سي آر» (وهو تفاعل لإكثار كمية دي إن إيه من خلال استنساخه مرارًا)، من ثَم تُفرز قطع دي إن إيه المتكوِّنة حسَب طولها باستخدام الفصل الكهربي. في حالة وجود حزمةٍ من أشرطة دي إن إيه طولها ٢٠ن من القواعد، حيث ن هو عدد النقاط؛ فإنها تحمل مسارًا يتكون من العدد الصحيح من الخطوات، لكن هذا لا يعني بالضرورة أن كل خطوة استُخدِمَت مرة واحدة لا أكثر. تم التحقق من هذا بتجرِبةٍ ما إن كانت قطعُ الدي إن إيه المختلفةُ التي في صورةِ شريط منفرد يمكنها أن تقترن مع كل التسلسلات التعريفية للنقاط بلا استثناء؛ وبتحقُّق الشرطَين معًا، حيث طول التسلسل يُعبر عن عدد الخطوات المطلوبة، وكل خطوة استُخدمت مرةً واحدة لا أكثر، نضمن أن كل خطوة استُخدِمَت مرة واحدة لا أكثر ولا أقل.

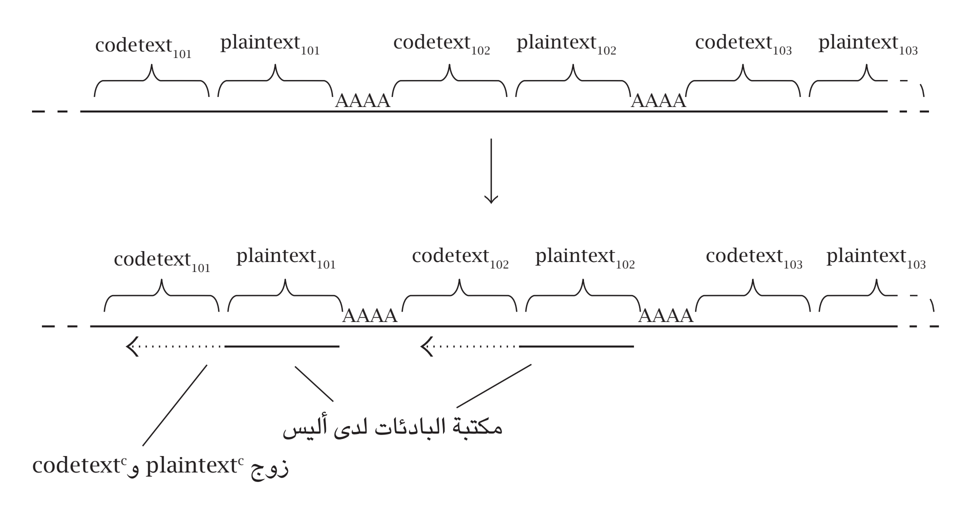
لا شك أن هذه الطريقة (التي استغرقت نحو أسبوع) أقلُّ ملاءمةً بكثيرٍ من حل المسائل على جهاز كمبيوتر مكتبي عادي. كما أن أجهزة كمبيوتر الدي إن إيه، أو على الأقل إصداراتها الحاليَّة، تُصَمَّم حسَب الحاجة لأداءِ مهمة معينة، وليست متعددةَ الاستعمالات، ومعدل الأخطاء فيها يفوق أجهزةَ الكمبيوتر الإلكترونية بكثير. لكن يبدو

نظريًّا أنه حتى لو كان المسار الهاملتوني أطولَ بكثير، فيمكن حلُّه بطريقة الدي إن إيه في الوقت نفسِه تقريبًا؛ ولذا قد تصير الحوسبة باستخدام الدي إن إيه الملاذَ الوحيد لحلِّ بعض المسائل الطويلة المتخصصة من النوع NP، التي لها ما يكفي من الأهميَّة لتستحق هذا العناء. لقد أطلَّت علينا بالفعل فيما مضى معضلاتٌ استحقَّت أن تُشيَّد لها آلةٌ متخصصة تكلَّفَت مبالغَ طائلة، ومن أمثلتها الشهيرة كمبيوتر كولوسوس لفكِّ التشفير، الذي كان سِرِّيًّا حين بناه توم فلاورز في حديقة بلتشلي. ويُفترَض أنه تبعَته أجهزة كمبيوتر بالقدر نفسِه من التخصص.

علم التشفير

يرجَّح أنه منذ أن اخترع الإنسان الكتابة على شيءٍ ما، كان البشر يتمنَّون لو تحكَّموا فيمن يُمكنه أن يقرأ ما يكتبون، ومنذ وقتٍ مبكر في التاريخ يرجع إلى عام ١٥٠٠ قبل الميلاد، كان الصُّناع المهرة في بلاد الرافدَين يكتبون نصوصهم مشفرةً على الألواح الطينية ليحموا أسرارَ تِجارتهم، وبعدها بألف عام كان اليونانيون يستخدمون تقنياتِ تورية النصوص لتضمين رسائلهم ومواراتها داخل نصوص أخرى؛ لئلا ينكشف وجود رسالة أصلًا. وقد نجح العلماء في استخدام الدي إن إيه لتطبيق كِلتا العمليتَين: تشفير الرسائل وإخفائها. وصُمِّمت أنساقٌ عديدة لهذا، وسنتناول فيما سيأتي بعضًا منها لسهولة شرحه في مساحة محدودة.

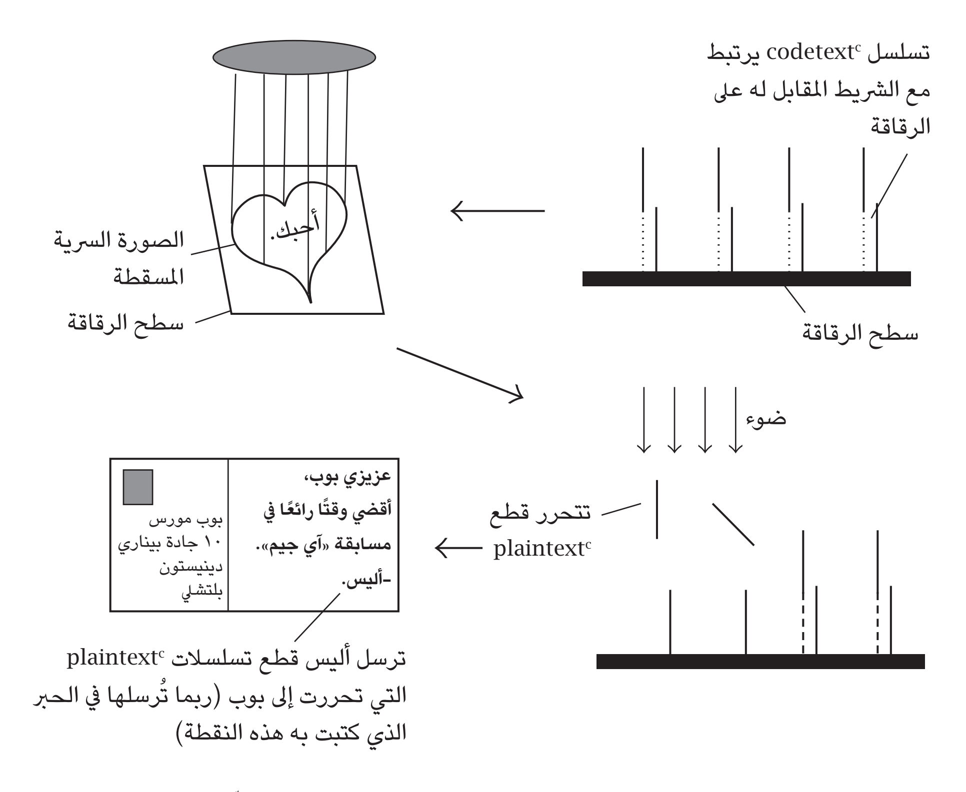
ثمة معضلةٌ كلاسيكية في التشفير، وهي كيف يمكن لشخصٍ واحد، وليكن فتاةً اسمها أليس، أن تُرسل رسالةً لأحد أصدقائها، وليكن بوب، دون أن يتلصَّص عليهما شخصٌ ثالث، وليكن مثلًا إيف. ثَمة طريقة اخترعها أشيش جيهاني وزملاؤه لإرسال الصور (سواءٌ كانت تُعبر عن صورةٍ رسومية فعلًا أو صورةٍ لنصٍّ ما). تبدأ الطريقة برقاقتَين متطابقتين، كلٌّ منها مقسمة لآلاف البكسلات، بحيث يحمل كل بكسل شريطًا قصيرًا مختلفًا من الدي إن إيه (باتت هذه «الرقاقات الجينية» تقنيةً اعتيادية وتُصنَع لتطبيق تقنيات تحليل التعبير الجيني باستخدام المصفوفات الدقيقة). لدى كلٍّ من أليس وبوب إحدى هاتين الرقاقتين، وليس من الضروري هنا أن تظلَّ تفاصيل الرقاقة سرية. كما أن لدى كلٍّ منهما قطعةً طويلة من الدي إن إيه مفرَدِ الشريط، وهو ما ينبغي إبقاؤه سريًّا. يحتوي شريط الدي إن إيه الطويلُ على أزواجٍ من التسلسلات القصيرة بحيث لا تحمل إلا القواعد T وG وC، وكل زوج مفصول عن الزوج الذي يليه بمنطقة إيقاف تتكوَّن من تتابعٍ قصير من القواعد A. وهذه الأزواج تتكوَّن من تسلسلٍ يُسمى plaintext



شكل ٥-٣: تشفير الصور باستخدام الدي إن إيه – الجزء الأول: تستخدم أليس مكتبة من البادئات لتُصنِّع أزواج plaintext[c] وcodetext[c].

(النص الأصلي) وتسلسل يُسمى codetext (النص المشفَّر)، وهما تسلسلان مختلفان لا يربط بينهما إلا موضعُهما على قطعة الدي إن إي إيه السريةِ هذه (شكل ٥-٣). وكل تسلسل codetext له تسلسلٌ مماثل مثبت في الرقاقة. وبالإضافة لذلك، لدى أليس مكتبةٌ من تسلسلات الدي إن إيه القصيرة، كلٌّ منها سيقترن مع تسلسل plaintext معيَّن على شريط الدي إن إيه ليعمل بادئةً لعمليةِ استنساخه. وتبدأ أليس تفاعُلَ استنساخ الدي إن إيه، لكن في وجود القواعد C وG وA فقط؛ لذا سيتوقف كلُّ تفاعل استنساخ عندما يصل إلى القواعد A المتتابعة (لأن القاعدة A تحتاج إلى قاعدة T لتقترن معها مكونةً الشريط المكمل). لذا نرى أن القواعد A «توقف» إشارات الاستنساخ. وإلى جانب هذا، تستخدم أليس قواعدَ خاصة حساسة للضوء (تجري تفاعلاتها في الظلام لكي تحميَها). تضيف أليس مكتبة التسلسلات القصيرة بأكملها على شريط الدي إن إيه الطويل؛ لتحدث عملية الاستنساخ، ثم تفصل الدي إن إيه المستنسخ عن الأصلي، ونتيجةً لذلك تحصل على مجموعةٍ من قطع دي إن إيه يتكون كلٌّ منها من تسلسل plaintext[c] وتسلسل codetext[c]، ويتركب كلُّ تسلسل codetext[c] من قواعد حساسة للضوء (حرف c المرتفع هنا يُشير للشريط المكمل، ولذلك فإنه يستطيع الاقتران مع الدي إن إيه الأصلي).

بعد ذلك تُضيف أليس مزيجَها من أزواج plaintext^c وcodetext^c إلى الرقاقة، فتزدوج هذه القطع مع التسلسلات المكملة لها المثبَتة في الشريحة. بعد ذلك تُسلط على الرقاقة الصورة السرية التي تريد تشفيرها. في الأجزاء المظلِمة من الصورة، لن يتأثر التسلسل. أما في الأجزاء المضيئة من الصورة، فسيقسم الضوء شريط الدي إن إيه، محررًا الجزءَ ذا التسلسل plaintext (شكل ٥-٤). تجمع أليس هذه القطع (وهي بمنزلة الرسالة المشفرة هنا) وتُرسلها لبوب. ثم تعرض رقاقتها للحرارة لتُزيل قطع codetext^c عنها وتُدمرها.

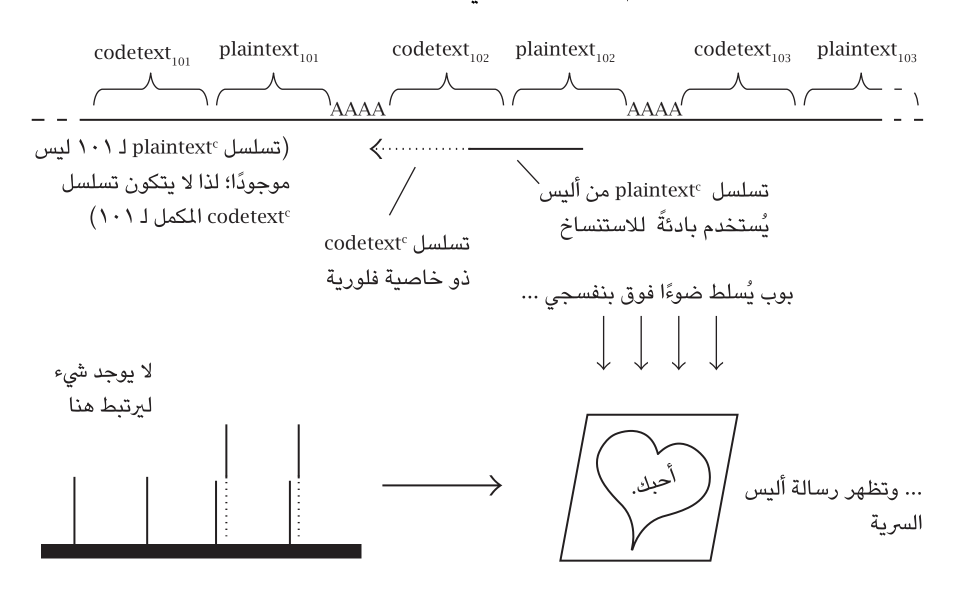


شكل ٥-٤: تشفير الصور باستخدام الدي إن إيه – الجزء الثاني: تُشفِّر أليس صورتها بإضافة مزيج أزواج plaintext^c وcodetext^c التي لديها للرقاقة، ومن ثَم تسلط الصورة السرية عليها، وتجمع القطع ذات التسلسل plaintext^c المتحرِّرة.

عندما يستقبل بوب قطع plaintextᶜ المحرَّرة من أليس، سيستخدمها بادئاتٍ ليستنسخ بها شريطَه السريَّ الطويل من الدي إن إيه، ومجددًا سيستخدم القواعد C وG وA فقط، وتحدث العرقلة والتوقف كما رأينا. لكنه لا يستخدم قواعدَ حساسة للضوء، بل سيستخدم قواعد تُضيء فلوريًّا. ولأن القطع التي أرسلَتها أليس لبوب ما هي إلا التسلسلات التي تحرَّرت عندما تعرضَت للأجزاء المضيئة من الصورة، فإن الاستنساخ لن ينتج عنه أزواج plaintextᶜ وcodetextᶜ إلا إن كانت الأزواج تُناظر المواضع المضيئة في الصورة الأصلية. ومن ثَم سيُضيف هذه التشكيلة إلى رقاقته ثم يُضيئها بضوءٍ فوق بنفسجي، ويصور الصورة التي ستتكون أمامه نتيجةً للعملية الفلورية. فتظهر أمامه الصورة الأصلية (شكل رقم ٥-٥).

إن حدَث واعترضَت إيف طريق الرسالة التي تُرسلها أليس (وهي مجموعةٌ من القطع ذات التسلسل plaintext)، فلن تجدها ذاتَ معنًى. بل لن تكون ذاتَ قيمة حتى لو سرقَت إيف الرقاقة نفسَها؛ لأن التسلسلات codetext هي التي تقترن بالشريحة لا التسلسلات plaintext. وما دامت أليس وبوب يُبقِيان قطعةَ الدي إن إيه الطويلة (التي تُمثل المفتاح) أو الرُّقاقة في مأمن، فإن رسائلهما ستكون في مأمنٍ من تلصُّص إيف. وثمة أنساقٌ أخرى كثيرة صُمِّمَت اعتمادًا على الدي إن إيه لتبادُل البيانات بسرِّية، بعضها يستخدم مِفتاحًا عامًّا، وهذا يُشبه ما يُستخدَم لنقل بيانات بطاقات الائتمان في الدفع عبر الإنترنت، بحيث لا يتطلب الأمر أن يحمل كلٌّ من بوب وأليس نسختَين متطابقتين من مفتاح الشفرة السري.

من الوارد أن يُغير الدي إن إيه علومَ التشفير من بابٍ مختلف تمامًا، اعتمادًا على الحوسبة القائمة على الدي إن إيه. فتقنيات التشفير المعتادة تستخدم مِفتاحًا لتحويل النص الأصلي إلى نص مشفر. في أنظمة التشفير المُصمَّمة جيدًا، يتطلب استنتاجُ مفتاح التشفير تحليلَ عدد هائل من الرسائل؛ مما يجعله حلًّا غير عملي على الإطلاق، ولا يترك حلًّا للمخترِق إلا التجريب الأعمى لكل المفاتيح الممكنة. وقد بُنِيَت أجهزة كمبيوتر متخصصة بالفعل لتطبيق هذه الطريقة؛ بغرض اقتحام الأنظمة، كما حدث مع معيار تشفير البيانات للولايات المتحدة الأمريكية (دي إي إس) مثلًا، واعتمدت العملية على أن المعيار يستخدم مفاتيح قصيرة جدًّا للتشفير (طولها ٥٦ بت)، أما لو استُخدِمَت المفاتيح الأطول كثيرًا فإنها ستزيد الحمل الحاسوبي المطلوب لهذا زيادةً مهولة. لكن كما رأينا، يمكن لأنبوب اختبار فيه بعضٌ من الدي إن إيه أن يحمل تريليونات من العناصر



شكل ٥-٥: تشفير الصور باستخدام الدي إن إيه – الجزء الثالث: يشفر بوب رسالة أليس.

الحاسوبية التي يمكن أن تعمل بالتوازي. وقد نُشِرَت بالفعل تصاميمُ لأجهزة كمبيوتر تقوم على استخدام الدي إن إيه، ويُتوقَّع لها أن تنجح في اختراق معيار تشفير البيانات ذي المفتاح بطول ٥٦ بت خلال أيام، كما يُتوقع ألا تحتاج إلى وقتٍ أضخم كثيرًا لتتعامل مع المفاتيح الأطول. وعلى الأرجح يمكن أن تُصمم أجهزة كمبيوتر لكسرِ أنساقٍ تشفيرية أخرى. ليس واضحًا لنا ما إن كان بعضُها قد بُني فعلًا (وليكن مثلًا في إحدى الوكالات الحكومية التي قد تهتمُّ ببناء أجهزة باهظة مبتكرة لكسر التشفير، بدون أن تُعلن عن مثلِ هذا الإنجاز)، وليس واضحًا أيضًا ما إذا كان معدَّل الأخطاء في الحوسبة باستخدام الدي إن إيه أكبرَ بكثير من أن يجعلها تعمل بنجاح. وثمة خَصمٌ يُنافس الدي إن إيه في حل مشكلات النوع NP، ألا وهو الحوسبة الكمية. إن نجح أيٌّ منهما عمَليًّا، فسيحدث تحولٌ كبير في توازنات القُوى بين أولئك الذين يملكون الأسرار وأولئك الذين يتصيدونها.

الفصل السادس

علم الأحياء التخليقي في خدمة البحوث الأساسية

اعتمد تأسيس علم الأحياء التخليقي على قاعدة عريضة جدًّا من المعارف الأساسية حول الكيفية التي تعمل بها الجينات والبروتينات والخلايا والأنسجة الحية. ومع أنه كان يستمدُّ زاده من هذه الأبحاث البحتة، فإنَّه نما وبلغَ مبلغًا يُمَكِّنه من أن يبدأ في تسديد دينه ويزود العلم بأدوات معقدة لتحليل الأنظمة الطبيعية، ولاختبار النظريات والأفكار المطروحة. والأمثلة التي سنعرضها في هذا الكتاب ما هي إلا غيض من فيض.

أدوات للبحث

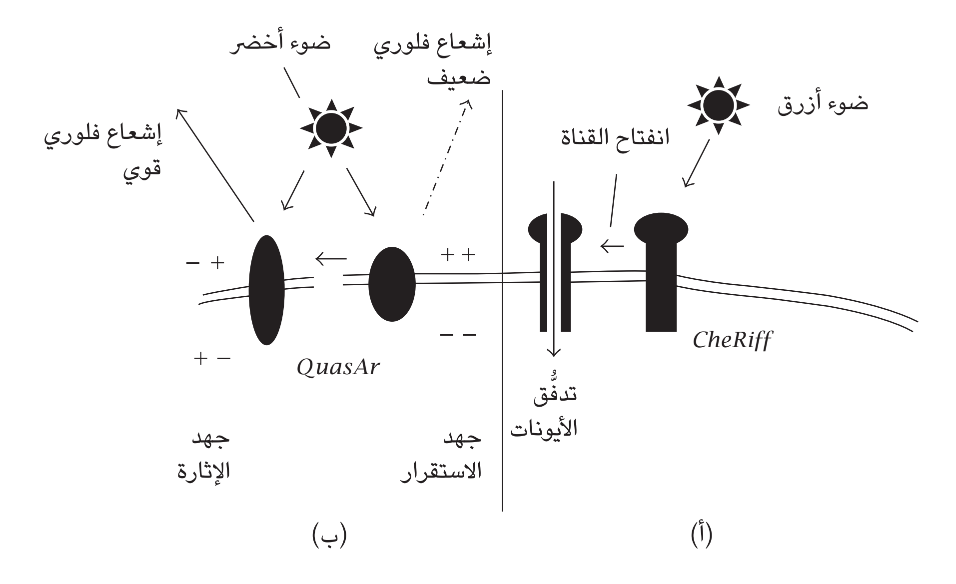
لطالما كان محبِطًا لعلماء الأحياء أن ينظروا إلى الفارق الشاسع بين حجم الأجهزة الخلوية متناهيةِ الصغر والأجهزة الضخمة التي يستخدمونها لعملية القياس. على سبيل المثال، تعتمد الأنظمة الكهربية للخلايا العصبية على أغشية بروتينية أبعادها في حدود النانومترات، في حين أن قياس عملية إطلاقها أو تحفيزها عادةً ما يعتمد على تياراتٍ كهربية تسري في إبر. من الصعب التحكمُ في مكان الإبرة بدقَّة، ووجودها في جسم حيوانٍ في وعيه قد يؤثر على سلوكه الطبيعي، هذا إلى جانب الاعتبارات الأخلاقية الواضحة في قضية غرز الإبر في مخ بعض من الحيوانات العليا. ويعد الضوء مثالًا على الأدوات التي يستطيع العلماء التجريبيُّون استخدامها لاستهداف الأنظمة ذات الأبعاد الميكروية وتحليلها، لكن للأسف أغلب الخلايا العصبية لا تتفاعل مع الضوء ولا تُنتجه. لكن علم الأحياء التخليقي يوفِّر وسيلةً لوضع أجهزة بروتينية دقيقة في حدود النانومترات داخل

الخلايا لتترجم الضوء الساقط عليها لمحفز لإطلاق للخلايا العصبية، أو تُعْلِمنا عند حدوث الإطلاق بأن تبعث ضوءًا.

حاول دانييل هوخباوم وزملاؤه أن يُطوروا القدرة على إثارة الخلايا العصبية من خلال الضوء، فاستخدموا بروتين sdChR الحساس للضوء من طحلب الشرفلية الغامضة (Scherffelia dubia) ليكون بمنزلة نقطةِ بدء وعدَّلوه وراثيًّا ليستجيب بسرعة كبيرة جدًّا للضوء الأزرق. عندما تُنتج الخلايا العصبية البروتين المعدل وراثيًّا CheRiff فإنه لا يفعل شيئًا ما دام في الظلام؛ ولكن عند تسليط ضوء أزرق عليه فإنه يفتح قناة أيونية في غشاء الخلية، مما يسمح بتدفُّق الأيونات إلى داخل الخلايا مغيرًا فرق الجهد على جانبَي الغشاء بما يكفي لإثارة الخلية (شكل ٦-١أ).

بعض البروتينات الطبيعية الحساسة للضوء، مثل الأركيرودوبسينات البكتيرية، لها قدرة فلورية إشعاعية ضعيفة، وتعتمد قوة الإشعاع الفلوري على فرق الجهد في موضعها بين طرفَي الغشاء. ولدى الأركيرودوبسينات البكتيرية الطبيعية خاصيةٌ غريبة، فعندما يُسَلَّط عليها ضوءٌ لقياس إشعاعها الفلوري تغير من فرق جهد الغشاء. عدَّل هوخباوم وزملاؤه هذه البروتينات لتقيس فرق الجهد بدون أن تُغيره، ولتستجيب لتغيُّر فرق الجهد في أقل من ميللي ثانية، مما يجعلها في سرعة أدوات قياس جهد الغشاء التقليدية والمعتمدة على الإبر. وأسمَوا هذا البروتين QuasAr (شكل ٦-١ب). جمع العلماء التجريبيون الجينَين الحاملين لشفرة البروتينين في حزمة واحدة، بروتين CheRiff الذي يحول الضوء إلى تغيرٍ في الجهد وبروتين QuasAr الذي يحول الجهد إلى ضوء، وصارا بمنزلة تشكيلٍ جيني مُخَلَّق يمكن إدخاله في الخلايا الحيوانية. اختبر العلماء التقنية الجديدة بإدخال هذا التشكيل الجيني في الخلايا العصبية ووضعِها في مستنبتٍ خلوي بسيط ومن ثَم التحكُّم فيها وقياسها بالإبر أو الضوء؛ مما أظهر أنها بالفعل تعمل بنفس كفاءة الأدوات التقليدية، ولكن بالطبع مع فارق أنها لا تحتاج إلى الإبر. واستُخدِمَت هذه التقنية لأخذ قياسات حقيقة للدوائر العصبية، الموجودة في شريحة من المخ موضوعة في مستنبَت، أثناء عملها.

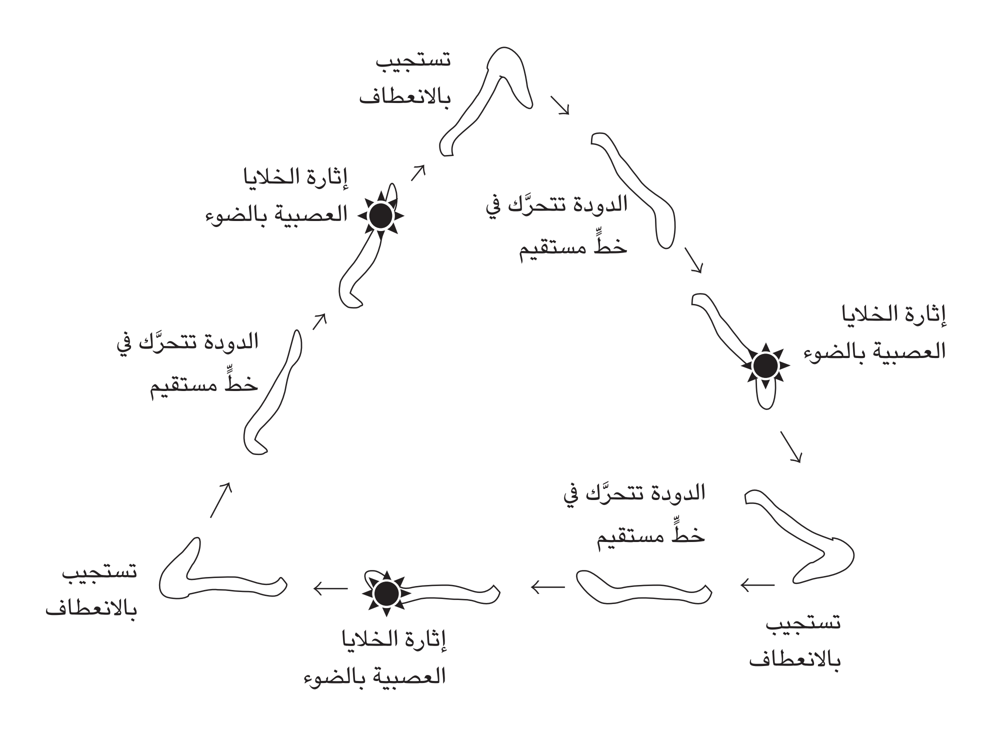
استغلَّ العلماء هذه القدرةَ على التحكم في إثارة الخلايا العصبية في الحيوانات الحية ليختبروا نظرياتهم عن فيسيولوجيا الحيوان وسلوكه. دودة الربداء الرشيقة (Caenorhabditis elegans) هي دودة أسطوانية شفافة صغيرة لها جهازٌ عصبي غايةٌ في البساطة، لدرجة أن العلماء نجحوا في اكتشاف شبكته العصبية بأكملها. وفي عام ٢٠١١،



شكل ٦-١: إدارة وقياس نشاط الخلايا العصبية باستخدام الضوء: (أ) يظهر تأثير البروتين CheRiff في تحويل الضوء إلى تغيُّرٍ في الجهد؛ (ب) يظهر تأثير البروتين QuasAr في تحويل الجهد إلى ضوء.

نشر معملان مختلفان أوراقًا بحثيةً تصف تشكيلين جينيَّين بُنِيا ليكونا أداةً لاختبار الأفكار حول كيفية عمل الجهاز العصبي لهذه الدودة الأسطوانية. وأضْفَت هذه الحُزمة حساسيةً للضوء على خلايا عصبيةٍ معيَّنة، بل شكلَت آليةً للتحكم في تنشيط وتثبيط إطلاق جهد الخلايا، وذلك في أبحاث كِلا المعمَلين. وبنى الباحثون أنظمةً ميكروسكوبيةً تُدار حاسوبيًّا، فمكَّنَتهم من استهداف خلايا عصبية معينة وتتبُّع سلوكها، حتى لو كانت هذه الخلايا داخل ديدان تتحرك بحُرية. ما أثمره هذا التعاون بين علماء علم الأحياء التخليقي والمتخصصين في أحدث تقنيات الرؤية الآلية يمكن عمَليًّا أن نعتبره «دودة يُتحكَّم فيها عن بُعد»، فيمكن أن تستخدم نبضات ضوء خارجية لإثارة الخلايا العصبية للدودة لتحريكها في أيِّ اتجاهٍ يريده الباحث، وليكن مثلًا أن تستمرَّ في الحركة في دوائر، أو تتخذ مسارًا مُثلثيًّا (شكل ٦-٢). برهنَت العلاقة بين الخلايا العصبية التي نشَّطها الباحثون وبين الحركة الفعلية التي اتخذَتها الديدان على صحة تصوراتهم الابتدائية عن طريقة عمل

الجهاز العصبي للدودة. ومن حينها، طبَّق العلماء التقنية نفسَها على حيوانات صغيرة أخرى، مثل ذبابة الفاكهة.



شكل ٦-٢: التحكم عن بُعد في دودة الربداء الرشيقة من خلال التحفيز الضوئي لإثارة خلايا عصبيةٍ معينة.

يمكن أيضًا أن يُستخدم التحكُّم الضوئي في نشاط الخلايا العصبية لاختبار النظريات المطروحة عن فيسيولوجيا الحيوانات العُليا. إحدى المشكلات ذات الأهمية الاجتماعية الكبيرة هي الأساس الفسيولوجي للإدمان. واستنادًا إلى أن السلوكيات الإدمانية متشابهة رغم التباين الهائل في المواد والأنشطة الإدمانية، سواءٌ القانوني منها أو غير القانوني، ظهرَت نظرياتٌ منذ سنوات عديدة تقول بأن إدمان العقاقير المخدرة ليس إدمانًا للعقار نفسِه، بل لتأثير هذا العقار على المخ؛ مما يعني أنه نوعٌ من الإدمان الداخلي للمستويات

العالية من النواقل العصبية الطبيعية المرتبطة بالمتعة، التي يصنعها المخُّ طبيعيًّا؛ استجابةً لمؤثرات خارجية. والدوبامين أحد المرشحين لتحمُّل مسئولية هذا «الإدمان الداخلي»، بتأثيره في المنطقة السقيفية البطنية من المخ. وفي ورقةٍ بحثية منشورةٍ حديثًا، اختبر فينسنت باسكولي وزملاؤه هذه الفكرة بأن عدَّلوا في خلايا الفئران لتحمل تشكيلًا جينيًّا مخلقًا يحتوي على بروتين يُترجم الضوء إلى إثارة عصبية، مع نظامٍ لإعادة ترتيب الجينات؛ لضمان أنه لن يكون نشطًا إلا في الخلايا العصبية المسئولة عن صُنع الدوبامين في المنطقة السقيفية البطنية. كما أدخل الباحثون جراحيًّا ليفةً ضوئيةً يمكنها أن توصل الضوء من جهاز إلكتروني خارجي إلى داخل هذه المنطقة في المخ. وُضِعَت الفئران في حيزٍ للعيش يمكنها فيه أن تضغط ذراعًا معيَّنَةً تتصل بهذا الجهاز الإلكتروني، الذي يرسل بدوره نبضاتٍ ضوئيةً إلى داخل مخِّ الفئران؛ لتنشيط الخلايا العصبية المنتجة للدوبامين. تعلمَت الفئران بسرعةٍ أن تضغط هذه الذراع الفعالة تحديدًا من دون باقي الأذرع الموجودة، وسرعان ما صارت تصل للحدِّ الأقصى المسموح به، وهو ثمانون مرة، خلال ساعةٍ واحدة. ثم عندما صار سحبُ الذراع مقترنًا مع صعقة كهربية خفيفة، ارتدَعَت بعضُ الفئران وتجنَّبَت الذراع، لكن البعض الآخر لم يرتدع واستمر في سحب الذراع، وهو ما رآه الباحثون على نفس نسَق السلوك الإدماني في البشر، حيث يستمرُّون في سلوكهم رغم ما يُسببه لهم من سوء العواقب. إحدى نتائج هذه الدراسة (وقد تعرَّضَت لجوانبَ أكثر مما ذكرناه هنا) أن الحيوانات صارت فعلًا مدمنة على التحفيز المباشر للخلايا العصبية المنتجة للدوبامين؛ مما يشير إلى أن هذه هي فعلًا آليةُ إدمان البشر على المواد المحفزة لهذه الخلايا العصبية مثل الكوكايين.

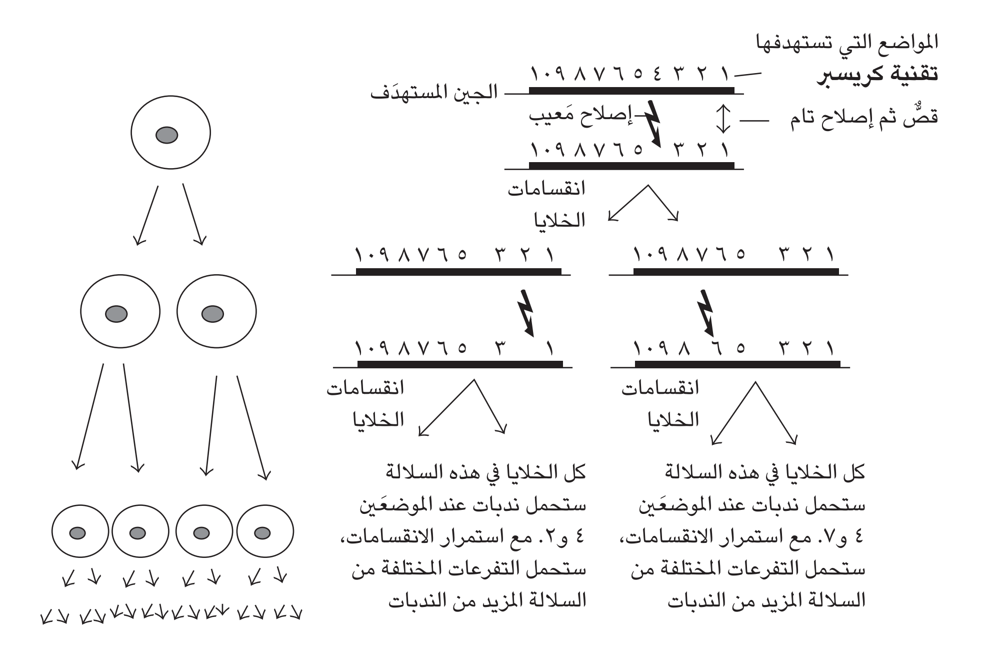
بلَغَت استخداماتُ تقنيات علم الأحياء التخليقي مَبلغًا أبعدَ بكثيرٍ من مجرد علوم الأعصاب. ينصبُّ كثيرٌ من اهتمام علماء الأجنَّة على سؤالٍ معيَّن: أيُّ خلايا الجنين في مراحله المبكرة هي المسئولةُ عن تكوين أجزاء معينة في جسم الجنين في مراحله المتأخرة أو حتى في جسم الإنسان البالغ، وإجابة هذا السؤال مهمةٌ للفهم البيولوجي الأساسي، وكذلك لتطوير تقنيات لهندسة الأنسجة وتجديدها؛ لأنه ما دمنا نريد إعادة بناء تركيبٍ ما في الجسم فقد يساعدنا أن نعرف كيف تكوَّن هذا التركيب أصلًا. واكتشاف ما ستئول إليه الخلايا في النهاية يتم بتتبُّع سُلالة الخلايا المتكونة، وذلك بوسمِ خليةٍ واحدة في إحدى مراحل تطور الجنين بواسم دائم لا يتخفَّف بانقسامها، وليكن واسمًا جينيًّا، وانتظار تطور الجنين، ثم رصد وتعيين التراكيب التي تحمل هذا الواسم في جسم الفرد البالغ.

وهي عمليةٌ شاقة؛ لأنه لا بد من وسم خلية واحدة لا أكثر فيها، ومن ثَم نحتاج إلى العديد من الأجنَّة لتتبُّع سلالات العديد من الخلايا.

طورت ستيفاني شميت وزملاؤها مؤخرًا أداة بتقنيات علم الأحياء التخليقي تجعل من تتبُّع سلالات الخلايا عملية أسهلَ كثيرًا؛ لأن بإمكانها أن تعمل على أكثرَ من سلالةٍ في الوقت نفسه. وهي تعتمد على تقنية كريسبر لتعديل الدي إن إيه التي تناولناها سابقًا. ينطوي النظام، الذي اختُبِرَ مجددًا باستخدام دودة الربداء الرشيقة، على إدخال جين خامل «مستهدف» إلى الجينوم.

يُحقَن الإنزيم المستخدم في تعديل الدي إن إيه بتقنية كريسبر داخل بيوض الدودة، ومعه جُزيئات الآر إن إيه المرشد اللازمة لاستهداف عشرة مواضع مختلفة في هذا الجين. عندما يكون الإنزيم نشطًا فإنه سيقصُّ الجين المستهدَف في أحد هذه المواضع، ثم سيتم إصلاح هذا القَطع. إن أُصلِح القطعُ على أكمل وجه، فسيظهر أمامنا التسلسل الأصلي مرةً أخرى، ومن ثَم يمكن قصه مجددًا. أما إن لم تُصلَح بإحكام، وهو ما يحدث غالبًا عندما تُستخدم تقنية كريسبر في هذه الطريقة، فسيترك مكانه تسلسلًا محرَّفًا (وكأنه ندبة) مكان القص، وبما أن التسلسل المستجِدَّ لا يُطابق أيًّا من جزيئات الآر إن إيه المرشد، فسيظلُّ التسلسل على حاله بدون تعديل كأنه واسمٌ دائم للخلية. ولأن الأخطاء التي حدَثَت أثناء الإصلاح عشوائية بالأساس، فإن خلايا مُختلفة ستحصل على مجموعةٍ مختلفة من الندبات (المقصود هنا أنه ما دام لدينا عشرة مواضع محتملة للندبات نتيجةَ استهداف تقنية كريسبر لها، فستتفاوت الخلايا في المواضع التي تعرضَت للندبات، وكذلك ستتفاوت في التحريف الذي يحدث للتسلسل عند كل ندبة). وكأنَّ كلَّ خلية لها «كود شريطي» يمكن أن تُورثه للخلايا الوليدة التي ستنتج من انقسامها. وطالما ظلَّت المعقدات الإنزيمية اللازمة لتقنية كريسبر نشطة، فستستمرُّ عمليةُ إضافة «الأكواد الشريطة» هذه، حيث يمكن للخلايا الوليدة أن تحصل على ندبتها هي الأخرى، وستنتقل جميع هذه الواسمات إلى الخلايا الوليدة التي تنتج منها (شكل ٦-٣). وبتشريح أنسجة الديدان التي تكوَّنَت من هذه الأجِنَّة، يمكننا قراءة الكود الشريطي في كل خليةٍ من خلاياها، ويمكننا إذن استنتاجُ ما يُشبه شجرة العائلة لهذه الخلايا، وصولًا إلى الخلية الأم في البيضة.

إنه لَأمرٌ مذهل كيف أن أبحاث التشكيلات الجينية المخلقة التي نشأَت لتكونَ أدوات بحثية باتت تُنشر كثيرًا، لا في دوريات خاصة بأبحاث علم الأحياء التخليقي، بل في الدوريات الأساسية للفسيولوجيا وعلوم الأعصاب وغيرِهما. حدث الأمر نفسه منذ سنين



شكل ٦-٣: نظام الأكواد الشريطية لستيفاني شميت: عملية التعديل المعرَّضة للأخطاء تزرع في خلايا الأجنَّة «أكوادًا شريطية» في الدي إن إيه يمكن توريثها؛ مما يسمح بإعادة بناء «شجرة عائلة» للانقسامات الخلوية.

عديدة مع علم الأحياء الجزيئي، وهو دلالة على نضوج المجال وتطوُّرِه من مجرد مساحة مثيرة للفضول إلى أداةٍ لا غنى عنها في تطبيقات أخرى.

بناء أنظمة لاختبار الفهم الحالي

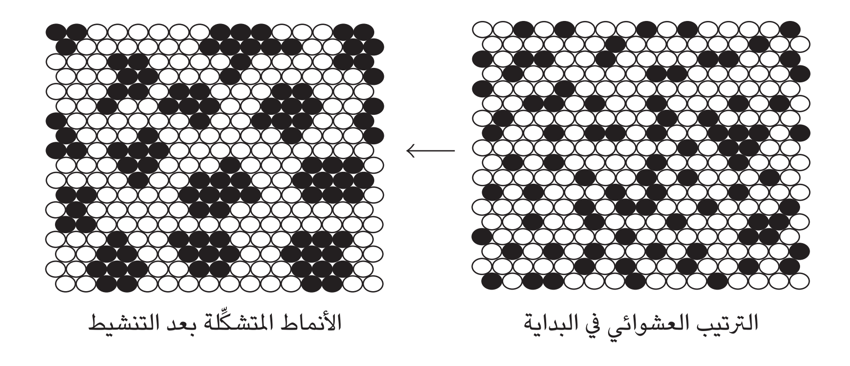
كتب ستيفان ليدوك في كتابه «علم الأحياء التخليقي» الذي نشره عام ١٩١٢ قائلًا: «عندما نُشاهد ظاهرةً ما داخل كائن حي ونظن أننا فهمنا آلياتها الفيزيائية، فلا بد أن نقدر إذن على إعادة إنتاج هذه الظاهرة منفردةً، خارج الكائن الحي.» وقال عالم الفيزياء ريتشارد فاينمان بعدها بعقود: «إن لم أستطع بِناءه، فلستُ أفهمه.» ويتمثل في كِلا الاقتباسين

جوهرُ أحد تطبيقات علم الأحياء التخليقي المهمة، وهو التحقُّق مما إذا كنا نفهم علوم علم الأحياء فعلًا كما نظن.

في المعتاد تُكتشَف الآليات الحيوية في خطواتٍ ثلاث: الوصف، الربط، التشويش (وأحيانًا بترتيبٍ مغاير). الوصف ما هو إلا دراسة متأنِّية لاستنتاج تسلسل الأحداث التي تجري خلال عمليةٍ حيويةٍ معيَّنة. على سبيل المثال، قد يعمل علماء الأجنة على وصف سلسلة التغيرات التشريحية التي تحدث خلال تكوُّنِ عضوٍ معين في الجنين، أو قد يعمل علماء الأحياء الجزيئية على رصد الجينات والبروتينات التي تغدو وتروح في الخلايا بمختلِف أنواعها خلال هذه العملية. وبربط هذه الجزيئات بالتغييرات التشريحية التي تحدث، يمكنهم الوصول إلى فرضيةٍ ولتكن مثلًا أن ثمةَ آليةً تدخل فيها البروتينات أ، ب، ج تتسبَّب في الحدث س. وهذه النظرية يمكن اختبارها إلى حدٍّ ما بالتشويش في النظام: فهل سيفشل الحدثُ س إن أبطلنا فعاليةَ البروتينات أ، أو ب، أو ج؟

اختبار الفرضية بهذه الطريقة كافٍ لإثباتِ أن بروتيناتٍ معيَّنة ضروريةٌ في العملية؛ لكنه لا يثبت أن العملية ككلٍّ تعمل وَفقًا للفرضية المطروحة، إلى جانبِ أن النظام على درجةٍ من التعقيد تجعل العديد من المركَّبات الأخرى تتعرض لتغيراتٍ نتيجةً لهذا الاختلال؛ مما يُصعِّب اختبارَ صحة الآلية المقترحة تحديدًا. لكن علم الأحياء التخليقي يسمح لنا باختبار الآلية المقترَحة من خلال تشييد نظام لا تحدث فيه تغيراتٌ إلا في البروتينات المسئولة عن الآلية المقترحة، التي تنتج من تشكيلٍ جيني مخلَّق، في حينِ يظلُّ كل شيء آخر في الخلية كما هو. هذا تحديدًا ما فعلناه أنا وإليز كاشا في أحد التطبيقات المُبكرة لعلم الأحياء التخليقي على دراسة الأجنَّة، حيث اختبرنا آليةً مقترحة لتفسير كيف يمكن لخليطٍ من الخلايا أن يُرتب نفسه تلقائيًّا مكوِّنًا أنماطًا ظاهرة على نطاقٍ أوسع (شكل ٦-٤).

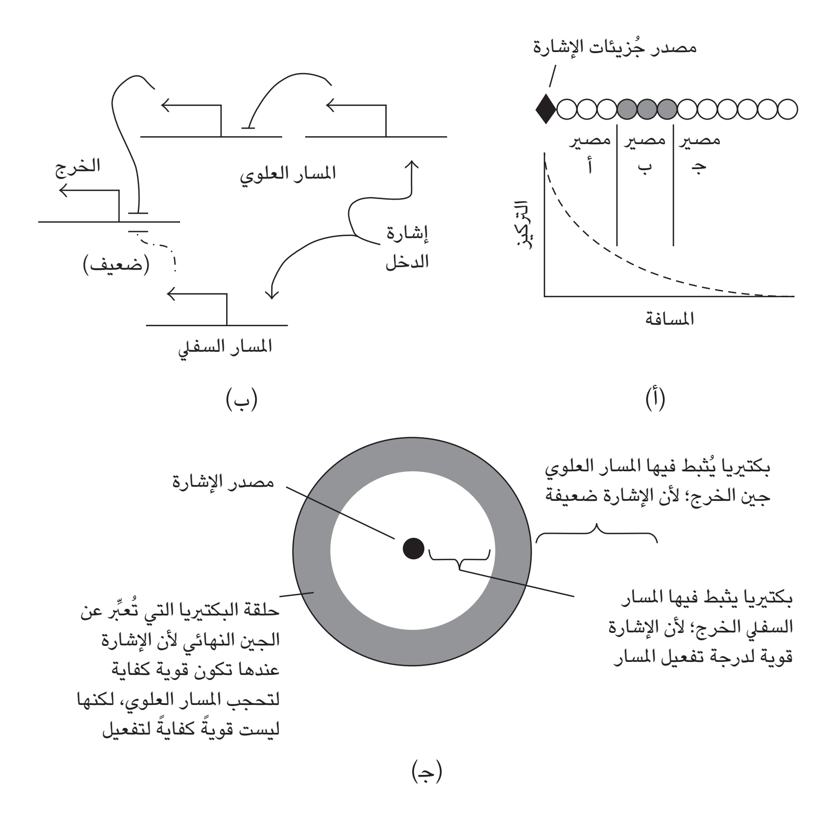
من النظريات القائمة منذ زمن لتفسير تشكُّل أنماط في أنسجة الأجنة نظرية ألبير دالك التي طرحَها عام ١٩٣٨، التي تقول بأن بعض أجزاء الجنين تُفرز جزيئات لتبادل الإشارات مع الخلايا الأخرى، وهذه الجزيئات تنتشر انطلاقًا من هذا الموضع مما يُحدِث تدرجًا في تركيزها، ويتحدَّد مصير الخلايا الأخرى حسَب التركيز الذي يصلُها من هذه الجزيئات (شكل ٦-٥أ). حاول العديد من علماء الأجنَّة التحقُّق من وجود هذه الآلية في أجنَّة حقيقية، وقد وجَدوا بالفعل عدة شواهدَ تتَّفق معها. لكن مع كل هذا التعقيد في الأجنة يصعب التأكدُ من أن هذا النظام البسيط المقترَح هو فعلًا كل ما يتطلبه الأمر



شكل ٦-٤: نظام بيولوجي مخلَّق لتكوين أنماط شكلية: عند تنشيط النظام يجعل الخلايا تنتج مركباتِ تَلاصُق متفاوتة (يُعَبَّر عنها في الرسم بخلايا بيضاء وسوداء)؛ ومِن ثَم ستجعلها قُوى التلاصق تترتَّب في بُقعٍ تشبه فِراء الحيوانات المبرقشة.

لتفسير هذا النسق. حاول سوبهايو باسو مع زملائه، وكذلك ديفيد جريبر مع مارتن فوسينيجر (كل فريقٍ على حدة)، أن يُثبتوا من حيث المبدأ أن هذه الآلية يمكن أن تعمل في الأنظمة الحيوية الحقيقية، فعدلوا في نوعٍ من البكتيريا وراثيًّا بتكوين شبكةٍ مخلَّقة من ثلاث جينات، وهي مستوحاةٌ من بِنيات الشبكات الجينية الموجودة في الأجنَّة. في الحالتَين، كانت الشبكة ترصد جُزيئًا صغيرًا لا أحد جزيئات تبادل الإشارات الحقيقية المستخدَمة في الثدييات؛ ومن ثَم تُنشط بروتينًا مخبرًا، لا عملية نمائية كما في الأجنة، مما يعني أنه يمكن اختبارُ تشكيل الأنماط بفعل هذه الشبكة في غياب أي تعقيدات أخرى. لنأخذ الشبكة التي بناها باسو مثالًا، حيث تضمُّ الشبكة مسارين يبدآن من جُزيء الإشارة وحتى الجين النهائي (شكل ٦-٥ب). يعمل المسار البيوكيميائي العُلوي وكأنه «نفي للنفي»، حيث يؤدي جزيءُ الإشارة إلى التعبير عن جين، وهذا الجين عند تنشيطه يُثبط الجين الذي يليه، وهذا الأخير عند تفعيله يؤدي إلى تثبيطِ إنتاج البروتين النهائي. وبذلك يُثبط الجين النهائي من خلال المسار العلوي عند غياب الإشارة، لكن هذا المسار لا يستطيع تثبيطه عند وجود الإشارة، ومن ثَم يُصبح الجين النهائي مفعَّلًا. أما في المسار البيوكيميائي السفلي، فيؤدي وجودُ الإشارة إلى تفعيل جين، وهذا الجين يُثبط التعبير عن الجين النهائي. والفارق الحاسم هنا هو أن البروتين المُثبِّط في المسار السفلي كفاءته ضعيفة، ولا يؤدي دوره جيدًا إلا في وجود تركيز عالٍ من الإشارة. وبذلك يكون لدينا مدًى

معيَّنٌ لتركيز الإشارة يكفي للسماح بتفعيل الجين النهائي من خلال المسار العُلوي، لكنه أقلُّ من أن يتمكن المسار السفلي من تثبيط الجين النهائي. ونتيجةً لذلك فإن التجمُّعات البكتيرية الموجودة في هذا النظام، التي تنمو خاضعةً للتركيز المصطنع المتدرِّج لجزيئات الإشارات، أنتجت لنا البروتين المخبر النهائي في النطاق المحدود الذي يكون التركيز فيه متوسطًا، وليس عندما يكون التركيز مرتفعًا أو منخفضًا (شكل ٦-٥ج).



شكل ٦-٥: التدرُّج في الإشارة كما في (أ) يمكن أن تستعمله الشبكة البيولوجية المخلقة الموضحة في (ب) للتحكم في التعبير الجيني في البكتيريا حسَب بُعد البكتيريا عن مصدر الإشارة كما في (ج).

يُضيف استعمال علم الأحياء التخليقي بهذه الطريقة مرحلةً جديدة لعملية الاستكشاف؛ مما يجعل تسلسل الخطوات كله «وصف، ثم ربط، ثم تشويش، ثم تخليق». نظريًّا يمكننا أن نُطبق هذه الطريقة لحل مشكلات شتى. لكن يجب أن نُراعيَ أن كل ما يمكن أن تُثبته خطوةُ التخليق هو أن التصوُّر المستقَى من النظام الطبيعي يعمل «من حيث المبدأ». لكنه لا يثبت فعلًا أن هذه الآلية هي كلُّ ما يقود هذه العملية في الأنظمة الطبيعية، ومن الحكمة أن يكون عقل المرء متفتحًا لاستيعاب المجاهيل غير المعروفة. وفي علم الأحياء، لا ينفكُّ المرء دومًا عن الحاجة إلى مساحةٍ من التشكُّك المعقول.

من أحجار الأساس في علم الأحياء أن سمات النوع تتحدَّد حسب كلٍّ من الجينوم والبيئة، ولذلك إن كان نوعان في البيئة نفسِها فلا بد أن الفروقات بينهما تُعْزى للجينات وحدها. في عام ٢٠١٠، اختبر دان جيبسون (وهو صاحب «تقنية جيبسون للتجميع» التي ذكرناها في الفصل الثاني) وزملاؤه هذه الفرضية بتجربةٍ جريئة. قام الفريق بتجميع نُسخة كاملة من جينوم البكتيريا الصغيرة المفطورات المتفطرة (Mycobacterium mycoides) بأخذ المعلومات اللازمة من سجل إلكتروني لتسلسل دي إن إيه البكتيريا، لا باستنساخها مباشرةً من الدي إن إيه الحقيقي. كان هذا إنجازًا تخليقيًّا هائلًا؛ لأنه مع أن جينوم هذه البكتيريا واحدٌ من أصغر الجينومات التي نعرفها، فإنه يستلزم تجميع أكثر من مليون قاعدة، وخطوات مُضنية لمراقبة جودة التجميع طَوال العملية. حملت النسخة المخلقة عدة تعديلاتٍ صغيرة بعد، منها إضافةُ ما يمكن اعتباره «وسمًا» يساعد في تمييز هذه البكتيريا. وبعد إتمام صُنع الجينوم، نُقل إلى داخل خلية بكتيرية من نوع مختلف اسمه المفطورة العنزية (Mycoplasma capricolum). نمَت البكتيريا المستقبلة للجينوم جيدًا حاملةً ذاك الوسم، وتصرَّفَت كما لو أنها بكتيريا المفطورات المتفطرة، تمامًا كما تتنبَّأ النظرية. أطلق على هذه البكتيريا اسم «سينثيا» (Synthia)، وتلقَّت احتفاءً إعلاميًّا واسعًا حينها؛ لأن صحفيِّين كثيرين أساءوا الفهم وحسبوها خلقًا للحياة، (كان هذا وصفًا خاطئًا بلا شك؛ فالجينوم المُخَلَّق وُضِعَ في خليةٍ حية على أي حال). وللأسف لم تُجْدِ تصريحاتُ بعضٍ من زملاء جيبسون الأعلى في الدرجة العلمية نفعًا في إصلاح سوء الفهم هذا.

مشروع «الخميرة ٠٫٢» هو مثالٌ على مشروع على نطاق أكبر كثيرًا صُمِّم ليختبر فرضيةً مطروحةً عن الجينوم من خلال تقنيات علم الأحياء التخليقي. يهدف هذا المشروع من خلال تعاون دولي إلى أن يُستبدل بجميع الكروموسومات الطبيعية في الخميرة أخرى

اصطناعية. تكون الكروموسومات البديلة في العموم نسخًا معدَّلة من الكروموسومات الطبيعية، بحذف أجزاء منها تُعدُّ «دي إن إيه خردة» (أي دي إن إيه ليس له وظيفة واضحة). اختبار ما إذا كانت الخلايا الناتجة مؤهَّلة للبقاء على قيد الحياة هو معيارٌ قوي لمعرفةِ ما إذا كانت هذه النطاقاتُ من الدي إن إيه خردة لا فائدة منها فعلًا، أم أنها في الحقيقة ضروريةٌ لعمليةٍ بيولوجية لا نعرف عنها شيئًا بعد (ومن شأن هذه أن تكون النتيجةَ الأكثرَ إثارة). يحتوي الجينوم المعدَّل على بعض التشكيلات الجينية المخلقة لتسمح بخضوع الخميرة لتحورٍ وتطورٍ أسرعَ من المعتاد؛ مما يسمح باختبار نظرياتنا عن التكيُّف والتطور. من المخطط أيضًا إضافة كروموسوم مصطنع للخميرة، بحيث يحمل كلَّ الجينات التي تُعبر عن جزيئات من الآر إن إيه الناقل في الخميرة، مما يسمح بحذف هذه الجينات من كروموسومات الخميرة الطبيعية، وهذا الكروموسوم الاصطناعي يُبنى في إدنبرة. يهدف هذا جزئيًّا إلى اختبار بعض الفرضيات عن أهمية موقع جينات الآر إن إيه الناقل في الخميرة الطبيعية، وتحديدًا ما إذا كان موقعُ هذه الجينات الطبيعي نفسه مُهمًّا (الذي غالبًا ما يكون بالقرب من مناطق غير مستقرة من الدي إن إيه). كما أن هذا سيسمح للعلماء بهندسة جزيئاتٍ من الآر إن إيه الناقل وراثيًّا، لتُصبح لدينا سلالاتٌ من الخميرة تستخدم أحماضًا أمينية جديدة إلى الجانب العشرين التي تستخدمها طبيعيًّا.

يختلف الأمر في العلوم الأساسية عن الهندسة مثلًا، فإن فشل نظام بيولوجي تخليقي مشيد حسَب تصميمٍ استخلصناه من دراساتنا للكائنات الحية الحقيقية في أن يعمل كما يجب، فإننا لا نُسمي هذا فشلًا كما لو كان التطبيق هندسيًّا مثلًا. فالعلوم غالبًا ما تخطو خطواتها الكبرى عندما لا تعمل الأشياء «كما ينبغي لها» (فمثلًا قياس سرعة الأرض بالنسبة للإيثير من خلال تداخل الضوء كان ينبغي أن ينجح وفقًا لفيزياء القرن التاسع عشر، ومحاولة تفسير هذا الفشل هي ما أدَّى إلى نظرية النسبية لأينشتاين). مثل هذا «الفشل» يُنبهنا إلى أن تحليلاتنا وتفسيراتنا خاطئة، وأنه ما زال أمامنا ما يستحقُّ الاكتشاف. وكما يقول إسحاق أزيموف، كاتب الخيال العلمي الذي سبق أن كان متخصصًا في الكيمياء العضوية، أكثر ما يُثير التشويق في المعامل ليس أن تسمع أحدهم يصرخ: «وجدتُها»، وإنما تمتمةٌ خفيضة تقول: «هذا غريب!»

الفصل السابع

تخليق حياة

ناقشنا سابقًا في هذا الكتاب أن علم الأحياء التخليقي يبدو كأنَّ له «جوهرَين»، الأول يُركز على هندسة الكائنات الحية الموجودة لإكسابها خصائص جديدة، والآخَر يصبو إلى إنشاء حياة جديدة من الصفر. ومع أن معظم المجهود البحثي والتمويل يصبُّ في الاتجاه الأول، نظرًا إلى إمكاناته التصنيعية والبيئية والطبية، فإن العمل على تخليق حياةٍ يمكن أن يكون أهمَّ بكثير، إن نظرنا إلى تأثيره على المدى الطويل عِلميًّا وفلسفيًّا. فهذا المشروع جاهزٌ تمامًا ليأخذ مكانه كخطوةٍ جديدة في الرحلة الطويلة التي بدأت من كوبرنيكوس (الأرض مجرد جزء من الكون وليست مركزَه)، وداروين (البشر حيوانات، ويشتركون معها في أصلٍ واحد)، حتى الوصول إلى برهانٍ لا يدحض بأن الحياة ليست إلا موادَّ عادية، غير أنها تنتظم بطريقةٍ دقيقة. يأخذ أغلب العلماء هذه الفكرة مأخذَ الفرضية العَملية؛ لكنها لم تُثبت حتى الآن، ولن تثبت إلا عندما ينجح شخصٌ ما في تكوين حياةٍ من موادَّ غير حية.

أسباب تخليق حياة

مشروعُ بناء حياة من الصفر مهمٌّ لثلاثة أسباب علمية على الأقل. الأول هو دحضُ الفرضية الحيوية. الثاني هو أن تخليق أشكالٍ حية سيوفر لنا طريقةً لاختبار فرضياتنا عن أصل الحياة الطبيعية على الأرض، وذلك من خلال مُحاكاة الظروف المبكرة للأرض في المعامل. السبب الثالث هو أنَّ محاولة بناءِ حياة قد تُعلمنا أكثر بكثيرٍ عن ماهيَّة الحياة نفسِها؛ فإجاباتنا الحاليَّة عن أعمق أسئلة علم الأحياء لا تزال بقدرٍ كبير تخميناتٍ غيرَ مُثْبَتة لا أكثر.

ثَمة اتفاقٌ واسع (وإن لم يكن إجماعًا) على أن اعتبار كيانٍ ما حيًّا يستلزم أن تظهر فيه السِّمات الأربعة الآتية:

(أ) الأيض، ليستفيدَ من الموادِّ الخام والطاقة التي لديه،
(ب) المعلومات المخزَّنة، لتحديد تراكيب الجسم ووظائفه،
(ج) الاحتواء، لتجتمع كلُّ هذه الأشياء معًا،
(د) التكاثر، ولو حتى على مستوى الجماعة الحيوية على الأقل.

هذه المعايير مَصُوغة صياغةً تجريدية عن عمد، بحيث لا تستلزم بِنية ولا حتى كيمياء معيَّنة، وهي بذلك قد تنطبق على حدٍّ سواء على أي شكل غريب مرشَّحٍ ليُعتبر من أشكال الحياة.

وثَمة توجُّهان مختلفان تمامًا لبناء حياة من الصفر. «الخيار السهل» هو أن نأخذ أبسطَ مزيجٍ ممكن من البروتينات والجينات وما إلى ذلك من كائنٍ حي حقيقي، ثم نجمعها معًا داخل غشاءٍ من نوعٍ ما، ليُصبح النظام قادرًا على العيش مستقلًّا وعلى التكاثر ما دمنا اخترنا مكوِّناته كما يجب. وهذا التوجُّه مفيدٌ لاختبارِ ما إذا كنا نفهم فسيولوجيا الخلايا على نحوٍ صحيح، لكنه لا يفيد في إجابة أسئلتنا الأعمق لأنه بالفعل يستعير الكثير جدًّا من الكائنات الحية الموجودة. أما التوجُّه الأصعب فهو أن نبنيَ الحياة من الأسفل إلى الأعلى، مبتدِئين بموادَّ كيميائيةٍ بسيطة، بحيث لا نأخذ من الكائنات الحية الموجودة إلا الإلهام. ومراعاةً لما يسمح به المجال هنا، فسنكتفي في هذا الفصل بالتركيز على هذا الهدف الأكثر طموحًا فقط.

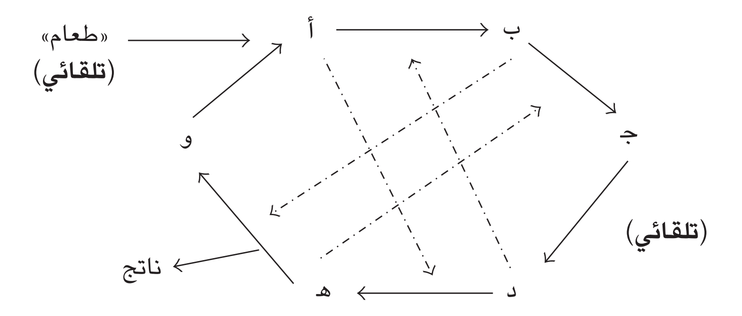
الاستلهام من أصولنا المفترضة

وضع أليكسندر أوبارين نموذجًا عن أصل الحياة كان هو أولَ من وصَفه بوضوحٍ عام ١٩٢٤، وسيطر هذا النموذجُ على أبحاثِ نشأة الحياة لما يُقارب مائة عام. يبدأ النموذج بتفاعلاتٍ كيميائية بين أملاح وغازات بسيطة جدًّا، لإنتاج أول الجزيئات العضوية (أي المعقدة والتي تحتوي على الكربون). وقد ثبَت أن هذه الخطوة ممكنةٌ بالفعل من خلال أبحاث هارولد يوري وستانلي ميلر في خمسينيَّات القرن الماضي، ومَن استند على جهودهما البحثية. استخدم يوري وميلر أمزجة من غازات غير عضوية تُمثل الغلاف الجوي البدائي

للأرض، والماء ليُمثل المحيطات، ثم عرَّضا كلَّ ذلك للحرارة ولشرر كهربي (كالبرق). نتج عن هذه التجرِبة تشكيلةٌ غنيَّة من الجزيئات العضوية وفيها بعض الأحماض الأمينية والسكريات وقواعد الأحماض النووية. ولا تنتهي السردية التي نسَجها أوبارين بنظريته هنا، بل تقول إنه ستظهر زيادةٌ تدريجية في تعقيد المواد الكيميائية، حيث تتفاعل الجزيئات الصغيرة فيما بينها لتصنع تراكيبَ كيميائية أكبر وأكثر تنوعًا. ربما يكون الطين والمعادن هما المسئولَين عن تحفيزِ هذه التفاعلات، لما أُثبِت عنهما بالفعل من نشاطٍ حفزي. وهذه الجزيئات الأكبر ربما ارتبط بعضها ببعض الجزيئات الأصغر ارتباطًا يكفي لتُبدي قدرةً على تحفيز هذه التفاعلات ولو كانت ضعيفة. وكل هذه العمليات تُعد كيمياء «خالصة»، وليس فيها مستوًى أعلى من التنظيم والتنسيق.

في النظرية التي اقترحها أوبارين، سيظهر التنظيم أول مرة عندما يتصادف حدوث مجموعةٍ من التفاعلات الحفزية في الوقت نفسه، بحيث يكون كلُّ تفاعل أنتج مادة كيميائية من المواد السالفة لها اعتمد على الحفز من جزيءٍ آخَر موجود في هذه المجموعة (انظر المثال التوضيحي في الشكل ٧-١). ونظريًّا، يمكننا أن نقول إنه ما دام هناك نوعٌ من الاحتواء للنظام ليُبقيَ هذه المجموعة من الموادِّ الكيميائية معًا، وما دام يمكن أن يدخل إليه المزيد من المواد التي بدأ بها، فإن هذا النظام يُمكنه أن يصنع المزيد من نفسه؛ أي يمكنه أن «يتكاثر». من الجدير بالملاحظة أن الجزيئات التي نتحدَّث عنها هنا لا يتعين أن تكون نفس الجزيئات الشائعة في الخلايا الحية الآن؛ فقد تغيَّرَت بيئة الأرض تغيرات هائلة منذ بدأَت أولُ أشكال الحياة فيها، ومن المرجح أن تكون المليارات الأربعة من السنين التي انقضَت من حينها، بما فيها من تطورٍ وتكيُّف، قد تغيرَت فيها كلُّ المكونات الأصلية تقريبًا وحلَّت محلها مكوناتٌ جديدة لتُلائم الظروف الجديدة. فحقيقة أن أجزاء طائرة الكونكورد لا يمكن أن تحلَّ محلها أجزاء من أول طائرة صنعها الأخوان رايت لا يعني أن أصول طائرة الكونكورد لا ترجع إلى طائرة الأخوين رايت.

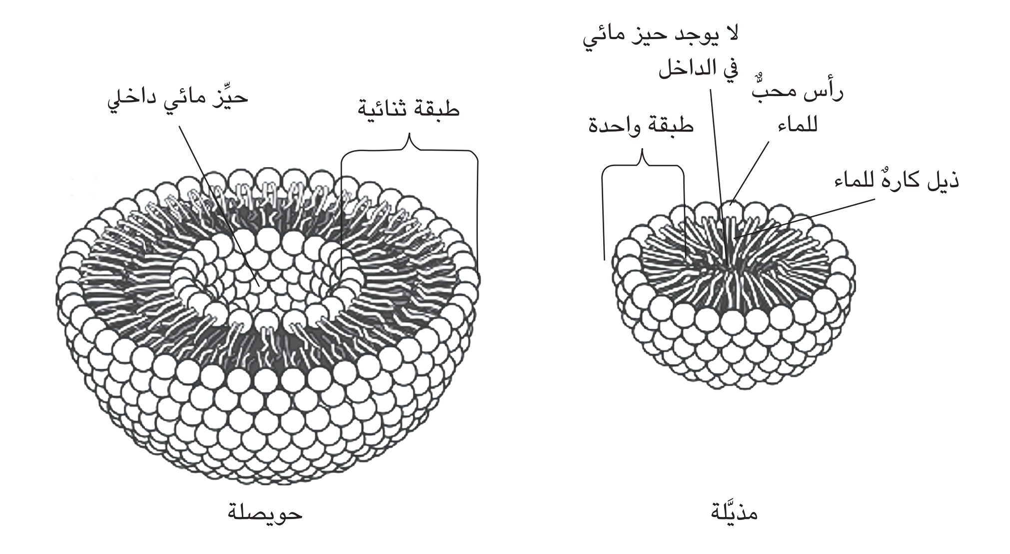
من الواضح أن الاحتواء عاملٌ لا غِنى عنه في الأنظمة المُشابهة للنظام الموضَّح في الشكل ٧-١، للإبقاء على مكوِّنات النظام معًا. وستتكوَّن الأغشية المغلقة تلقائيًّا عندما تجد الجزيئاتُ ذاتُ الرأس المحبِّ للماء والذيل الكاره للماء نفسَها مُعلَّقةً في الماء، فتُشكِّل بنيات كالمذيلات والحويصلات على سبيل المثال (شكل ٧-٢). بالإضافة إلى ذلك، هناك حدٌّ أقصى طبيعي للحجم يحكم هذه الأشكال، وإن كبرت أكثرَ من ذلك فإنها تنقسم تلقائيًّا إلى وحدتَين أصغر منها، بطريقةٍ تُشبه تَكوُّن فقاعات صابونية منفصلة عندما ننفخ في



شكل ٧-١: رسمٌ توضيحي للدورة الحفزية، حيث يتحفز كل تفاعل بطيء (أي غير تلقائي) (الأسهم المتقطعة) من خلال منتجٍ معيَّن نتج خلال هذا المسار البيوكيميائي الدوري.

غشاءٍ صابوني كبير داخل حلقةٍ ما. إذن مبدئيًّا، يمكننا أن نتخيَّل أن لدينا دورةً حفزية، كالتي وصفناها في الفقرة السابقة، مطوقة داخل حويصلة غشائية، وإذا افترضنا أنَّ جزءًا من عمليات هذه الدورة يُنتج لنا المزيدَ من جزيئات الغشاء، وكذلك أن الغشاء يسمح بدخول المتفاعلات اللازمة كلِّها، فسيصير بين أيدينا نظامٌ قادر على العيش مستقلًّا، بل على التكاثر أيضًا. وبالمقارنة بالمعايير التي ذكرناها سابقًا لاعتبار النظام حيًّا، فمن الجليِّ أن هذا النظام يتمثَّل فيه الأيض، والاحتواء، والتكاثر. لكن ماذا عن المعلومات؟ مثلُ هذا النظام لا يحمل جينات، إلا أن كل واحدٍ من جزيئاته له تركيبه، وفي علم الأحياء كلُّ تركيب هو نوعٌ من المعلومات (والأمر نفسه يَسري على الجينات). فتركيب المتفاعلات مع شكل المكوِّنات الحفازة تُحدد طبيعة نواتج التفاعل، ويمكننا نظريًّا أن نقول إن تغير الشكل (وليكن بسبب تفاعلٍ وافَقه الحظُّ لا أكثر) يمكنه أن يُنتج ناتجًا كيميائيًّا مختلفًا، ومن ثَم نسخة مختلفة من هذا الكائن البدائي؛ مما يفتح الباب لتطوُّره. لذا فقد تحمل هذه الأنظمةُ معلومات فعلًا، إلا أنها على عكس المعلومات الجينية، ليست معلوماتٍ مخزَّنةً في الخلية منفصلةً عن الأنشطة الأيضية.

في هذه السردية عن أصل الحياة التي تبدأ بالعمليات الأيضية، كيف يمكن أن نُفسر ظهور الجينات؟ هناك روايةٌ شهيرة لمحاولة إجابة هذا السؤال تقول إن جزيئات الآر إن إيه ظهَرَت في الدورات الحفزية للكائنات البدائية الخاضعة للتطور في البداية بصفتها جزيئاتٍ حفازةً لا جزيئات جينية، وقد ثبَت فعلًا أن جزيئات الآر إن إيه قد تكون لديها



شكل ٧-٢: نمطان شائعان قد تتَّخذهما الجزيئات التي لها رأسٌ محب للماء وذيلٌ كاره للماء عندما تكون في وسطٍ مائي. في الحالتَين، يكون الرأس مُلامسًا للماء أما الذيل فلا. دائمًا ما تكون المذيلات صغيرة وليس في داخلها تجويفٌ مائي، أما الحويصلات فبإمكانها أن تصبح أكبرَ بكثير ممَّا هو موضح في الرسم، وفي داخلها تجويفٌ مائي وهو بدوره قد يحوي عمليات أيضية أو أحماضًا نووية.

القدرة لتلعب دورًا حفزيًّا. لاحقًا، ارتبطَت بعض جزيئات آر إن إيه بأحماض أمينية في طرف، وبجزيء آر إن إيه آخَر في الطرف الآخر، ومن ثَم دمجت جزيئات الآر إن إيه والأحماض الأمينية معًا؛ لتُكوِّن أول سلاسل ببتيدية تتكوَّن من أحماض أمينية تحددها جزيئاتُ آر إن إيه. وبسبب فعالية السلاسل الببتيدية والبروتينات التي تُكوِّنها في العمليات الحفزية، بدأ الحفز من خلال البروتينات يزيد تدريجيًّا ويحل محلَّ العوامل الحفازة السابقة حتى صار الحفز من خلال البروتينات هو الغالب. وفي النهاية، نسخَت البروتينات الآر إن إيه، وهو الذي صنع بروتينات بدوره. وهكذا دخلَت الجينات، المبنيَّة على الآر إن إيه، منظومة الخلايا، وصار دورها منفصلًا عن العمليات الأيضية، وتؤدي وظيفتها في الاحتفاظ بالمعلومات فقط. ولا مشكلة في أن يكون الآر إن إيه هو المادةَ الحاملة للجينات، وهذا بالفعل ما يحدث في كثيرٍ من الفيروسات الحاليَّة. فانفصال الجينات عن الأيض

يسمح للدي إن إيه، الجزيء الأكثر استقرارًا ومن ثَمَّ الأكثر ملاءمةً لحفظ المعلومات على المدى الطويل، لكنه يكاد يكون بدون أي فائدة حفزيًّا، أن يصبح الجزيءَ الرئيسي لحمل المعلومات الوراثية بدلًا من الآر إن إيه. وهكذا نصل إلى شكل الحياة كما نعرفها.

هذه السردية التي عرَضناها هنا باختصار شديد لتفسير نشأة الحياة ليست هي الوحيدة، بل هناك سردياتٌ أخرى تبدأ من الآر إن إيه، ثم تأتي العمليات الأيضية والاحتواء لاحقًا. لكن الميزة في هذه النسخة من الحكاية أنها توفِّر لنا إطارًا مُلائمًا يمكننا أن ننطلقَ منه لشرح محاولات علم الأحياء التخليقي في تخليق الحياة مَعمليًّا، حيث تعتمد الطريقة في العموم على المسار نفسه.

الدورات الحفزية الاصطناعية

مسعى التفتيش عن أنظمةٍ تتكوَّن من دورةٍ من التفاعلات يمكنها تحويلُ المتفاعلات الكيميائية البسيطة إلى جزيئاتٍ عضوية أعقد هو مسعًى قديم. أول مثال على هذا هو دورة الفورموز التي اكتشفها أليكسندر بوتليروف عام ١٨٦١. يبدأ التفاعل بجزيء الجلَيكوألدهَيد (شكل ٧-٣). ثم يرتبط به جزيءُ فورمالدهيد مكوِّنًا جليسيرالدهيد، يتشاكل (أي يُعيد ترتيب ذرَّاته مكوِّنًا مركَّبًا جديدًا بخصائص جديدة) ليُصبح ثنائيَّ هيدروكسي الأسيتون. يرتبط جزيء فورمالدهيد آخرَ بالمركب الجديد مكوِّنًا كيتوتيتروز، يتشاكل ليُصبح ألدوتيتروز. ينقسم هذا الجزيءُ الجديد إلى جزيئَين من الجليكوألدهيد، وكلٌّ منهما يمكنه أن يبدأ دورة جديدة بمفرده. ومن هذا نرى أن محصلة الدورة هي تحويل الفورمالدهيد إلى جليكوألدهيد من خلال سلسلةٍ من مركَّباتٍ وسيطة أكبر شبيهةٍ بالسكَّريات، وتُعيد الدورةُ إنتاجَ نفسها في دورةٍ ذاتية التحفيز.

بالطبع المسافة بعيدةٌ من هذه الدورة البسيطة إلى الوصول لأيض خلوي متكامل، لكنها، هي وعدَّة دورات طُوِّرت بعدها، تُرينا على الأقل أن فكرة الدورات التي تُعيد إنتاج نفسها ذاتيًّا فكرةٌ ممكنة.

تصنيع الأغلفة

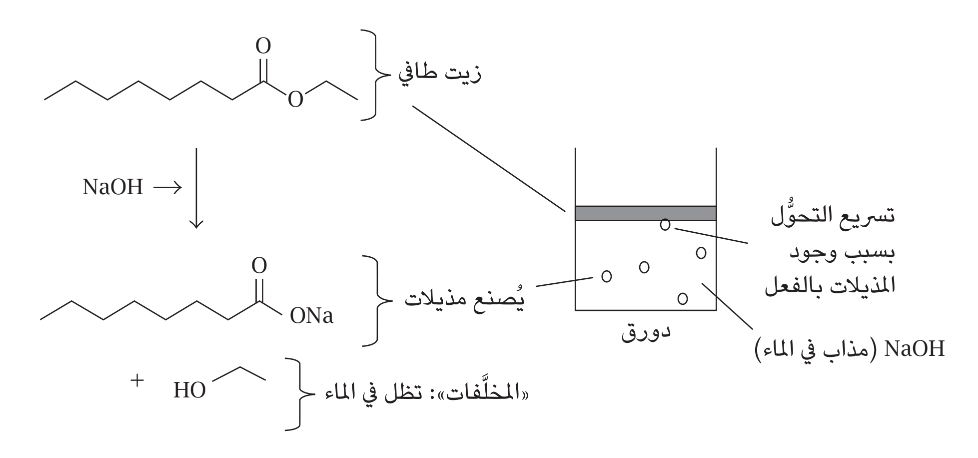
تُعد الأنظمة التي تُنتج في النهاية حويصلات غشائية من أكثر الأنظمة التي دُرست في سياق الحديث عن الكائنات الحية المخلَّقة إثارةً للاهتمام؛ لأن هذه الحويصلات مؤهَّلة بامتياز

فورمالدهيد
جليكوألدهيد
جليسيرالدهيد
ثنائي هيدروكسي الأسيتون
جليكوألدهيد
فورمالدهيد
ألدوتيتروز
كيتوتيتروز
يبدأ دورة جديدة

شكل ٧-٣: دورة الفورموز، حيث يتحوَّل الفورمالدهيد إلى جليكوألدهيد مرورًا بجزيئات أعقد، ثم يبدأ الجليكوألدهيد الناتج دورةً جديدة. لذا يمكننا باعتبارٍ ما أن نقول إن هذه الدورة تتناسخ ذاتيًّا.

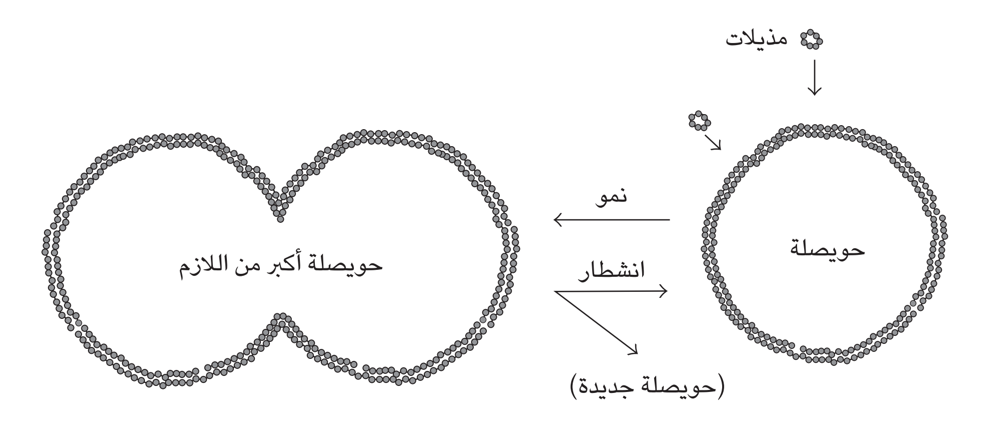
لمحاوطة الأنظمة الأيضية. في بداية تسعينيَّات القرن الماضي، وضع باخمان وزملاؤه زيت إيثيل الكبريلات ليطفوَ على ماءٍ قلوي. تسبَّبَت المادة القلوية في تحلُّل مائي بطيء للزيت؛ مما نتَج عنه كبريلات الصوديوم التي كونَت بعدها مذيلات في الماء. عمل سطح المذيلات بمنزلة عاملٍ حفَّاز لمزيدٍ من التحلُّل المائي للزيت، مما أنشأ نظامًا ذاتيَّ التحفيز تُولِّد فيه المذيلات مزيدًا من المذيلات (شكل ٧-٤).

لا تُعد المذيلات حاوياتٍ ذاتَ نفع كبير؛ لأن مساحتها الداخلية صغيرة (شكل ٧-٢)، أما الحويصلات التي تتكوَّن من أغشيةٍ مزدوجة فهي أكثرُ نفعًا. وقد تصنع المذيلات حويصلات إن توفَّرَت الظروف الملائمة لذلك. أوليات الصوديوم، كما الحال مع كبريلات الصوديوم، له رأس محبٌّ للماء وذيل كاره للماء ويُكوِّن مذيلات في المحاليل المائية. وإن وصل الأسُّ الهيدروجيني إلى ٨٫٨، تندمج هذه المذيلات ببطءٍ وتُعيد ترتيب نفسها لتكون حويصلات بداخلها تجويفٌ مائي. وجود حويصلة يحفز تحويل المزيد من المذيلات إلى



شكل ٧-٤: تكاثر مذيِّلات كبريلات الصوديوم من خلال الحفز الذاتي: يبدأ التفاعل بمركَّب كبريلات الإيثيل يطفو فوق الماء. بعدها يُحوله كلوريد الصوديوم الذائب في الماء ببطءٍ إلى كبريلات الصوديوم، التي تُشكِّل مذيلات. تسرِّع المذيلات العملية، فتُسهم بذلك في تكوين المزيد من المذيلات.

غشاءٍ للحويصلة، وبهذا تنمو الحويصلة. وعندما تصل إلى حجمٍ حرج، تنقسم مكوِّنةً حويصلتَين صغيرتين، وتستمرُّ الدورة على هذا النحو (شكل ٧-٥). هذه الآلية المطروحة هنا ليس فيها أيُّ إنتاج لجزيئاتٍ معقَّدة من جزيئات أبسط (فهي تبدأ من «الأوليات» بالفعل)، لكننا نرى فيها دورةً تتشكَّل فيها هياكلُ كبيرة عديدة الجزيئات من سلائف أبسط، بل تتكاثر أيضًا. تُكوِّن محاليل حمض الميرستوليك هي الأخرى حويصلات ببطءٍ ومن تِلقاء نفسها، لكن العملية تصبح أسرعَ إن أضفنا لها حُبيبات دقيقة من الطين؛ ففي هذه الحالة تُحاوط هذه الحويصلات الطين. لكن إن سبق أن جعلنا بعضًا من الأحماض النووية مرتبطًا بالطين، فإن الحويصلات ستُحاوطها هي الأخرى مع الطين. هذا يطرح أمامنا آلية مثيرة محتملة لاحتواء وتطويق أنظمة الدورات التي يدخل فيها الحفز بالطين جزئيًّا أو الدورات الحفزية التي تتمُّ من خلال تحفيز بالارتباط بالطين. ما يبدو أننا لم نصلُ إليه هو غِلاف يحاوط دورةً أيضية، بحيث تستنسخ الدورة جميع مكوناتها دومًا داخل واحدة من هذه الأغلفة التي تستنسخ نفسها هي الأخرى. من شأن ذلك أن يكون تقدمًا عظيمًا.



شكل ٧-٥: نمو وتكاثر حويصلات الأوليات؛ النمو يكون بالحصول على مزيدٍ من الأوليات من المذيلات، والتكاثر يكون بانشطار الحويصلات الكبيرة.

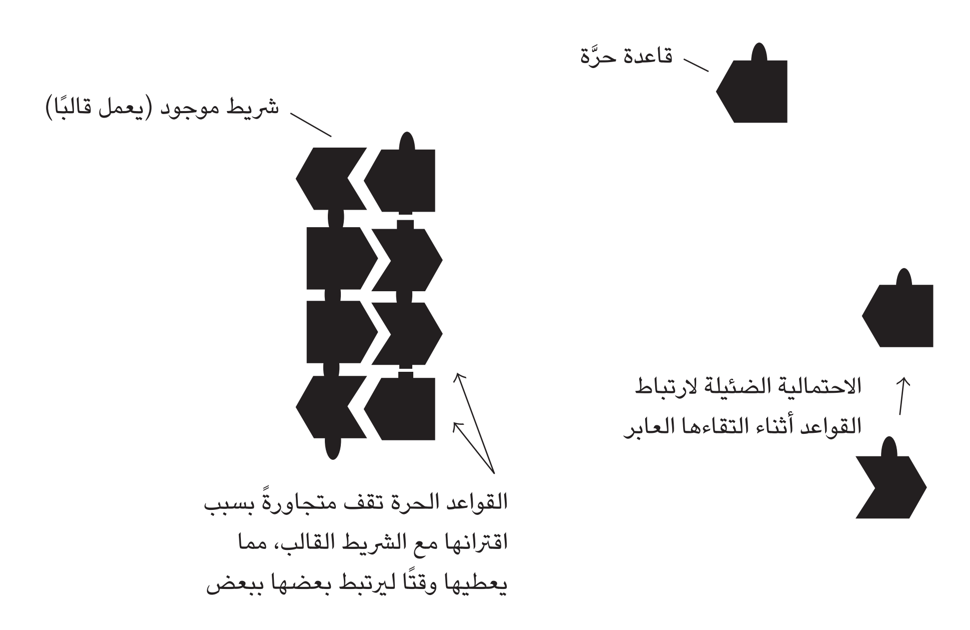
الخطوات الأولى نحو الجينات

ظهرَت الجينات لاحقًا ولم تكن سمةً حاضرة في الحياة البدائية، أو على الأقل هذا ما تقول به رواياتُ نشأة الحياة التي تفترض أن الحياة بدأت بالعمليات الأيضية. يتجاهل كثيرٌ من علماء علم الأحياء التخليقي الجيناتِ أصلًا لاعتقادهم أنها تنتمي لطبيعةٍ بيولوجية أعقد بكثيرٍ ممَّا قد يحتاجون إليه إن كان كلُّ ما يتطلَّعون إليه هو إنشاء أشكال حية فيها أقلُّ قدر ممكن من التعقيد. لكن في المقابل نرى علماء آخَرين يتساءلون عن مدى التعقيد الذي لا مفرَّ منه في الأنظمة الجينية مهما كانت بسيطة، ويتساءلون عما إن كان بإمكان الجزيئات الحاملة للمعلومات أن تعمل قالبًا لاستنساخ نفسِها وتستنسخ نفسها فعلًا بدون الحاجة إلى ترسانة المُعدَّات البروتينية. من الطرق التي يعمل بها شريطُ الحمض النووي قالبًا لاستنساخ نفسه، أن تعمل قواعد الشريط منصَّةً تقترن بها القاعدة المكملة أو تسلسل قصير من القواعد المتصلة، وهذا الاقتران يُمسكهما بعضهما بمحاذاة بعض. وإن كان التفاعل يحدث في ظروفٍ تجعل احتمالية وَصْل القواعد بعضها ببعض لتكوين تسلسلٍ ضعيفة لكنها لا تُساوي صفرًا، فسيُصبح من النادر أن تتَّصل القواعد الحرة في المحلول بعضها ببعض لأن التقاءها صدفة أثناء حركتها في المحلول أمرٌ نادر، أما إن ظلَّت هذه القواعد متجاورةً لُمدٍ طويلة، كما يحدث عندما تكون القواعد مقترنةً بالشريط

الأصلي، فإن احتمالية أن يحدث التفاعل الذي يربط بينها ستكون أكبر، ومن ثَم سيتكوَّن الشريط المكمل (شكل ٧-٦). وعند انفصال أحد الشريطَين عن الآخَر (وليكن مثلًا بسبب التعرُّض للحرارة مع تعاقُب الليل والنهار) يصبح كِلا الشريطَين جاهزًا ليكون قالبًا لاستنساخ نفسِه.

وقد أظهرَت الأبحاث إمكانية حدوث هذا النوع من الاستنساخ بدون إنزيمات لبضع أنواع محددة من الأحماض النووية. في جميع الحالات لا يعمل هذا الاستنساخ إلا مع التسلسلات القصيرة. على سبيل المثال، هناك حمضٌ نووي ببيتيدي من ستِّ قواعد (أي حمض نووي هيكله الخارجي يتكوَّن من الببتيدات وليس من روابط الفوسفات ثنائية الإستر التي تعتمد عليها الأحماضُ النووية في «الكائنات الطبيعية») اقترن معه جُزيئَا حمض نووي كلٌّ منهما يتكون من ثلاث قواعد، وأبقاهما متجاورَين على هذا الحال وقتًا طويلًا كان كافيًا لأن يرتبط أحدُهما بالآخَر. وبُني نظامٌ مماثل باستخدام حمضٍ أميني مترابط بواسطة روابطِ فوسفات ثنائي الإستر العادية. وأُجري المزيد من التجارِب باستخدام أكثرَ من قالب واحد، فأظهرَت التسلسلات المختلفة نوعًا من التنافس؛ أي إن «التطور» في النظام ممكن. وقد بُنِيَت أيضًا سلاسلُ من البروتين يمكنها استنساخ نفسِها، حيث يسمح نشاط البروتين الكيميائي له بتجميع المزيد من القِطَع البروتينية الأصغر ليبنيَ نسخًا منه.

لا بد هنا أن نُدرك أن التجارِب التي نتحدث عنها لا تُشبه الجينات إلا في أنها يمكن أن تعمل قالبًا لإكثارها. لكنها تختلف عن الجينات الحقيقية لأنَّ هذه الأحماض النووية ليست قادرةً على أن تنظم إنتاج أي شيء غير نفسِها. المغزى الرئيسي من الأمر هنا أن نحلَّ إشكالية «أيهما أولًا؟ البيضة أم الدجاجة؟» الماثلة هنا، بمعرفة أيُّهما ظهر أولًا، الأحماض النووية أم البروتينات، حيث لا يمكن أن يتكوَّن أحدُهما إلا بمُساعدة الآخَر في الكائنات الحية الطبيعية. وإن كان الأمر تم في ظروفٍ خاصة جدًّا؛ فقد أظهرَت التجارِب أن ثمة أحماضًا نووية قد تُستنسَخ ذاتيًّا بدون مساعدة من البروتينات، وأن بعض البروتينات يُمكنها أن تُستنسخ ذاتيًّا بدون مساعدة من الأحماض النووية (في كلتا الحالتين اعتمدَت التجارِب على سلائفَ كيميائية معقَّدة، لا على مجرد مكونات بسيطة نستطيع أن نعتبرها «طعامًا»). بإمكاننا إذن أن نتخيَّل رحلةً تطورية تبدأ بوجود أحماض نووية كآر إن إيه متطفلةٍ على أيض الخلايا البدائية، ومن ثَم تعرَّضَت هذه الأحماض النووية لطفرات واكتسبَت أنشطةٌ إنزيمية مفيدة أضْفَت مَزايا تطوريةً على الخلايا؛ وبهذا تحوَّل التطفل إلى تكافل، وأخيرًا إلى وحدة كاملة في نظام واحد متَّسق.



شكل ٧-٦: فكرة بناء الحمض النووي من خلال قالب بدون استخدام أي إنزيمات.

الخطوات التالية

توصَّلَت المعامل التي تعمل على تخليقِ حياةٍ من الصِّفر حتى الآن إلى بناء دورات حفزية تتكاثر ذاتيًّا وتنتج جزيئات متواضعةَ التعقيد، كالسكَّريات، من سلائفَ بسيطةٍ كالفورمالدهيد. وتوصلَت المعامل التي تعمل على مسألة الاحتواء إلى حويصلات غشائية قادرة على التكاثر ذاتيًّا، لكنها تحتاج إلى أن تبدأ العملية من جزيئاتٍ معقدة إلى حدٍّ ما. لكن ما يبدو أننا لم نصل إليه هو ربط هذين المفهومَين معًا بحيث تكون لدينا دوراتٌ حفزية ذاتية الإكثار تبدأ من سلائفَ بسيطة جدًّا، ولكنها تُنتج جزيئات يمكنها صنعُ أغشية، وبهذا «تُطْعِم» الحويصلة لتتكاثر ذاتيًّا. إن تحقَّق هذا، فستكون الخطوة التالية هي احتواء الدورة داخل الغشاء، وضمان أن يكون بوُسع الجزيئات الأولية الصغيرة أن تدخل من خلاله. سيكون تحقيق مثلِ هذا النظام خطوة كبيرة جدًّا نحو صُنع شيء حيٍّ غاية في البساطة. العديد من الناس سيعتبرون هذا الشيء حيًّا فعلًا. لكنَّ آخَرين لن يرَوه كذلك، لأنهم متشبِّثون بفكرة أن أي كائن حي لا بد أن يحتويَ على جينات.

بعد أن يخلق البشر حياةً يمكن تخفيف الآثار الفلسفية المحتملة لذلك بمرور مدةٍ زمنية طويلة يتغيَّر خلالها تعريفُ الكائن الحي. ربما لن يُدرَك خلق حياة اصطناعيًّا إلا في وقتٍ لاحق، ولن يكون ذلك نتيجةَ تجرِبةٍ حاسمة واحدة، وإنما سلسلةٌ من الخطوات الصغيرة التي تتخطى ما كنا نراه سابقًا حدًّا فاصلًا، وما لبث أن صار منطقة ضبابية بين ما هو حيٌّ وما هو جماد. وعلى كل حال، فالمنطقة الرمادية بين ما نعتبره حيًّا وما نعتبره ميتًا موجودة بالفعل؛ فالخلايا المنفردة في كائنٍ عديد الخلايا، كالإنسان، تظل حيةً وقتًا طويلًا بعد أن يكون هذا الإنسان ككلٍّ قد مات.

الفصل الثامن

الأثر الثقافي

العلم ليس مِضمارًا مُنعزلًا، فهو يتأثَّر بعموم المجتمع وبثقافته، ويؤثر فيهما بدوره. غَيَّر علم الأحياء التخليقي أوجُهًا من التعليم، وحَمَّس الفنَّانين والكُتَّاب وصُنَّاع الأفلام، وحَظِيَ باهتمام أرباب الفلسفة والأخلاق، وكذلك الناشطين والمشرِّعين. يُعطينا هذا الفصل الأخير لمحةً عن التبعات الأوسع للتقنيات التي عرضناها سابقًا في الكتاب.

التعليم

كان لصعود علم الأحياء التخليقي تأثيرٌ جدير بالاهتمام على منظومةِ تعليم علوم علم الأحياء، وقد أسهَمَت المسابقة الدولية للهندسة الوراثية (آي جيم) في تحفيز هذه العملية. أسَّس معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا هذه المسابقة عام ٢٠٠٤، وتبدأ بأن تُرسل هيئة المسابقة للفرق الطلابية المشاركة العُدَّة اللازمة التي تحتوي على قطعٍ قياسية لمشاريع علم الأحياء التخليقي، ويُصمم الطلاب تشكيلاتٍ بيولوجيةً تخليقية ويبنونها باستخدام هذه العُدَّة. وعندما تُصمم الفرق المشاركة قطعًا جديدة تُضاف إلى عُدة المسابقة لتُستخدَمَ في المرَّات المقبلة. وتشارك مئاتُ الفرق الطلابية من حول العالم في المسابقة، وتُجرى الجولة النهائية من المسابقة في بوسطن في الخريف من كل عام. يكتسب الطلاب من تجرِبة العمل على مشروعهم الخاص — بدايةً من التصميم والبناء وحتى اختبار المنتج النهائي وإعداد تقاريرَ مفصَّلة ستكون متاحةً علَنًا، مع تقييم اتِّباعِهم للمعايير الأخلاقية وإجراء السلامة — خبراتٍ واسعةً تصل بهم إلى أبعدَ بكثيرٍ مما كانوا سيتعلمونه في قاعات المحاضرات. ترتقي أغلبُ المشروعات لجودة عالية جدًّا؛ مثل النموذج الأول من مستشعر الزرنيخ الذي سبق أن تناولناه في الكتاب الذي صمَّمه فريقٌ من الطلبة شارك في المسابقة.

إلى جانب ما يتعلَّمه الطلاب من تقنيات للتحكُّم في الأنظمة البيولوجية، يتعلمون أيضًا قيمة استخدام مُخيلتهم (وهو شيء نادرًا ما ينال حقَّه من التشديد عليه في أنظمة تدريس العلوم التقليدية) وكيفية العمل مع فريقٍ يضمُّ أفرادًا من تخصصات متعددة.

كانت ثقافة مسابقة «آي جيم» مصدرَ إلهامٍ لتأسيس مبادرات مشابهة في مجالاتٍ أخرى. من أكثر المبادرات التي نجد قيمتها الثقافية مثيرةً للاهتمام «مسابقة تصميم التطبيقات البيولوجية» التي تستهدف بالأساس طلبةَ الفنون والتصميم. للمسابقة موضوعاتٌ عدة تشمل العمارةَ والاتصالات والطاقة والغذاء والمياه والطب وعلوم المواد. ويتعيَّن على الفرق أن تُخطط بعنايةٍ لتقارير المقترحات التي تُقدمها، وأن تُصمم نماذجَ لتطبيقاتها المقترحة، ولكن على عكس فرق «آي جيم» لا ينبغي عليها أن تُنفذ هذه المشاريع. وبذلك يمكن للفرق المشاركة أن تتحرَّك بفكرها في حيزٍ من المساحة والوقت أوسع بكثيرٍ مما يُتاح لفرق «آي جيم» (التي يتعيَّن عليها أن تبنيَ شيئًا خلال أشهر)، لكن تظل قابليةُ المشروع للتطبيق من المعايير المهمة التي تدخل في التقييم. تُعرَض التصاميم الفائزة خلال «قمة تصميم التطبيقات البيولوجية» في نيويورك. وتُبشر مثل هذه المبادرات بنشأة جيلٍ جديد من الشباب المتعلمين الذي لا يرَون حاجزًا هائلًا بين ما أسماه تشارلز بيرسي سنو بـ «الثقافتين»، العلوم والفنون.

الفن

غالبًا ما يكون الفنانون أولَ مَن يتجاوب مع ظهور تكنولوجيا جديدة. وتتنوَّع الأعمال الفنية التي تستخدم علم الأحياء التخليقي وسيطًا فنيًّا، لكن أغلبها، لأسبابٍ أخلاقية وعملية، يستخدم الكائنات أحادية الخلايا. لدينا مثالٌ على ذلك من إنتاج «سي لاب» (وهي جماعةٌ فنية أسَّسها هوارد بولاند ولورا سينتي) يتألف من أطباقٍ من البكتيريا التي تستجيب للضوء، ويمكنها بذلك أن تحتفظ بصورةٍ لوجه إنسان في وسيطٍ حي بدلًا من المواد الكيميائية الجامدة في الأفلام الفوتوغرافية. لا تُحفَظ الصورة في وسيطٍ حي وحسب؛ فهي أيضًا تتغيَّر وتنطمس حتى تنمحيَ في النهاية مع حركة أفراد المستعمرة البكتيرية كلٍّ على حدةٍ وتكاثرهم أو موتهم، على نحوٍ يُشبه كثيرًا ما سيحدث للوجه الحقيقي الذي سينمحي يومًا ما جرَّاء التغيُّرات البيولوجية الحتمية. في عملٍ آخر، تستطيع البكتيريا في المستعمَرة أن تُعبر عن درجة الضغط الذي تتعرَّض له بتغييرِ شدة إشعاعها الفلوري، وبذلك ترتسم بجلاءٍ صورةٌ تعبر عن وجود أفرادٍ من المستعمرة تحت الضغط وآخَرين في

سَعةٍ يعيشون عالةً عليهم، مما يحضُّ على التفكير في حال المدينة التي تُحيط بالمعرض. وهناك عملٌ آخر للجماعة الفنية نفسِها يستخدم بكتيريا معدَّلة تستطيع أن «ترسم» مشهدًا بانوراميًّا من الروائح، مما يجعل الفنانَ قادرًا على التفاعل بكفاءةٍ مع الشم، وهي حاسة مُهمَلة من الناحية الفنية.

صُمِّمت بعض الأعمال الفنية التخليقية بحيث تُصبح تفاعلية من خلال استخدام علم الأحياء التخليقي. مثالٌ على ذلك مشروعُ «التكوين» للفنان إدواردو كاك، الذي شَفَّر نصًّا من سِفر التكوين داخل جزيئات الدي إن إيه، وفي هذا النص يمنح الربُّ نوحًا وأبناءه سلطانًا على كل حيوانات الأرض. عدل كاك وراثيًّا الدي إن إيه الذي يحمل النصَّ مشفرًا إلى بكتيريا حية. وفي المعرض كان الزوار يَسألون عمَّا إذا كانوا يتَّفقون مع أن يكون للبشر سُلطةٌ على الطبيعة؛ فإن لم يتَّفقوا مع ذلك، يستطيعون أن يُسلطوا ضوءًا فوقَ بنفسجيٍّ على البكتيريا مما يُسبب طفرات عشوائية في تسلسل الدي إن إيه؛ مما يقضي على تماسُك النص. لكنهم في الحقيقة يُمارسون سُلطتهم على الكائنات الحية في المعرض بفعلهم هذا.

بعض الأعمال الفنية كانت من ثِمار برامجِ استضافة لفنانين مُقيمين في معامل علم الأحياء التخليقي، وهذه العادة هي مثالٌ آخر على أن علم الأحياء التخليقي «مختلف» عن بقية العلوم.

كذلك يُظهِر أدب الخيال العلمي وأفلامه تفاعلًا سريعًا مع المستجِدَّات. فبنهاية ثمانينيَّات القرن الماضي، بدأ يتبلورُ في الخيال العلمي لونٌ فني فرعي جديد يُسمى «البيوبانك». عادةً ما تدور روايات البيوبانك في عوالم ديسوتوبية بائسة تعجُّ بالقراصنة البيولوجيِّين، والشركات العملاقة ذات الأنشطة غير الأخلاقية، وقوات الشرطة القمعية، وأسواق سوداء لهندسة الأجسام وراثيًّا بشكلٍ غير قانوني. غالبًا ما تكون الشخصيات الرئيسية (ربما لا يليق أن نُسميهم «أبطالًا» هنا) قريبةً للطبَقات الدنيا من مجتمعها المفتقِر للعدل، ولا أمل لتلك الشخصيات في الترقِّي بالطرق المشروعة. حلَّلَت أنجيلا ماير وزملاؤها ٣٥ فيلمًا من فئة البيوبانك، ووجدوا أن أغلب علماء علم الأحياء التخليقي صُوِّروا على أنهم إما مدفوعون برغبةٍ في أن يُصبحوا روَّادَ أعمال من نوعٍ ما، أو كانوا مجرد ترس صغير في آلة شركة عملاقة. قد يعكس هذا التغيير في الصورة النمطية عن العالِم في أفلام الخيال العلمي، من صورة العبقري المجنون المنعزِل الذي يقوده نهَمٌ أكاديميٌّ ما في عصرٍ بالأبيض والأسود، إلى صورته كأداةٍ ضعيفة أو فاسدة بين يدَي

مؤسسةٍ رأسمالية ضخمة، أن صورة المجتمع عن العالِم قد تغيَّرَت خلال العقود الماضية. وأقلية من العلماء مَن مِن شأنهم أن يعتبروا هذا إطراءً.

الترفيه

شجَّع صعودُ نجم علم الأحياء التخليقي في القرن الحادي والعشرين ظهورَ هوايةٍ جديدة قوامها علم الأحياء الجزيئي، وأُطلِقَ عليها اسمُ «علم أحياء الهُواة» (DIY-bio)، وهي بذلك تنضمُّ لقائمةٍ من الهوايات البيولوجية التي سبقَتها بكثيرٍ مثل تتبُّع التاريخ الطبيعي والبستنة وإكثار سلالاتٍ من الحيوانات الأليفة. وكما يتَّضح من الاسم، فهذه الهواية تتبع نهج مجتمع الحوسبة بعقلية «اصنعها بنفسِك» المنتشِرة فيه، حيث يبني الهواةُ أجهزةَ كمبيوتر صغيرة ويُجربون فيها مستخدِمين قطعًا يسهل عليهم إيجادها ومعرفة تُتَبادَل بينهم بحُرية. ومع أن غرَضهم الأساسي من هذه الأنشطة هو اللهو، فإن هذا اللهو والعبثَ يمكن أن يُسفِرَ عن نتائجَ مذهلة؛ فصناعة أجهزة الكمبيوتر الدقيقة التي صارت الآن جزءًا مهمًّا من العالم الذي نعرفه باقتصاده وثقافته، كانت إلى حدٍّ كبير نتاجَ عمل هواة في سقيفة منازلهم أو في نوادٍ صغيرة للهواة. في كِلا السياقَين، ليس معنى وصفِ هذه الهواية بأنها هوايةٌ يمارسها هواة أنها تتعامل مع الأنظمة البيولوجية بعبثٍ وإساءة استخدام (لما سبَّبَته الكتاباتُ الصحفية من سوء فَهم)، وإنما تعني أن مَن يُمارسها لديه موهبةُ الارتجال في الهندسة وإعادة توظيف الأشياء.

توسَّعَت هذه الهواية من خلال شبكةٍ من النوادي التي تسعى لبناء مَعاملها الخاصة، وأحيانًا يكون ذلك جزءًا من مساحة عمل مشتركة أكبر تخدم عدة هواياتٍ عملية أخرى. وهذه المعامل متواضعة، فمُعدَّاتها قد تكون مستعمَلة (غالبًا تكون جامعات أو شركات صناعية قد تبرَّعَت بها) أو قد تكون مُعدات مصنعة بعناية باستغلال المتاح، ورغم ذلك يثق مُصنعوها في أنه، كما في عالم الكمبيوتر، من شأن خيال الهواة المتحمِّسين أن يُثمر ابتكاراتٍ جديرةً بالاهتمام. لكن يتعيَّن أن تُمارَس تلك الهواية داخل إطارٍ قانوني يُنظم مسائلَ التعديل الجيني وإطلاق الكائنات المعدلة في البيئة الطبيعية، وإجراء التجارِب على الحيوانات. والعديد من الهوايات التقنية الأخرى تعمل وفقًا للوائح تنظيمية صارمة (كما يحدث مع هواة اللاسلكي وهواة الصواريخ على سبيل المثال)، وفي بعض الحالات قد تستلزم ممارسة الهواية استخراجَ رُخصة، ويمكن الحصول عليها بعد تقييمٍ رسمي لأهلية المتقدِّم لها. حتى الآن لم تفرض أيٌّ من الدول التي تنتشر فيها الحرفُ اليدوية

البيولوجية تراخيصَ إجباريةً لممارستها، لكن مجتمع الهواة أنفسِهم كوَّن مصادرَ معرفية ثرية للإرشاد فيما يخصُّ السلامة والمسئولية. كما طوَّر كودًا أخلاقيًّا واضحًا في أوروبا والولايات المتحدة الأمريكية، فيما يخص الشفافية والسلامة وإتاحة الوصول والتعليم والأغراض السلمية والالتزام والمسئولية عن العواقب.

قد تأخذ تلك الهواية منحًى مختلفًا عن الاتجاه السائد في علم الأحياء التخليقي؛ نظرًا إلى اختلاف القيود المفروضة على ما يُسمَح به من ممارسات، وربما يُضاف إلى ذلك المخيلة الخِصبة التي قد نجدها عند الممارسين الهواة. فالصِّبغة الفنية حاضرةٌ أكثرَ بكثير، كما أن الكثير من التطبيقات على النباتات والأحياء الدقيقة تعتمد على التغيير في الخلايا على المستوى فوق الجيني (أي دون التعديل في تسلسل الدي إن إيه نهائيًّا، ومن ثَم يخرجون من التعقيدات القانونية والتنظيمية). وفي بعض الأماكن، يوجد تركيز على بناء كائناتٍ نصف آلية؛ على سبيل المثال روبوتات يتحكَّم فيها سلوك حشرة في حيزٍ حيوي ما داخلها. وثَمة طائفة صغيرة، لكنها مثيرةٌ للاهتمام، من مجتمع هذه الهواية تأخذ فكرة الكائنات نصف الآلية إلى مَدًى أبعد؛ يُسمون أنفسهم «الجواريش»، ويسعَون لأن يتمكَّنوا من «تصنيع أنفسهم بأنفسهم» من خلال علم أحياء الهواة ليصلوا إلى ما يُمكن أن يُسميه البعض «الإنسان المتحوِّر». في الوقت الحاضر، لا يزال علم الأحياء التخليقيُّ يافعًا جدًّا، وبصراحة صعبًا جدًّا، بحيث لا يمكن أن يكون قد أحدث تأثيرًا ملموسًا على الحركة، وأغلب أنشطة هؤلاء «الجواريش» لا تتعدى أن يزرع هؤلاء الناسُ أجهزةً إلكترونية داخل أجسامهم. تُعبِّر هذه الحركة عن أفكارها في منتديات (مثل منتدى biohack.me)، أو في مستودعات تصميمية (مثل grindhousewetware.com). عرَّض واحدٌ على الأقل من ممارسي علم أحياء الهواة نفسَه لتعديلٍ جيني طفيف، بإدخال دي إن إيه في جسمه لإنتاج الهرمون المفرِز لهرمون النمو، في محاولةٍ منه لإطالة عمره. ليس واضحًا كم شخصًا آخرَ جرَّب شيئًا كهذا حتى الآن، أو كم سيُجربونه في المستقبل، فالتحصُّل على التكنولوجيا اللازمة لذلك يصبح أسهلَ يومًا بعد يوم. لا تزال الخلفية الأخلاقية والقانونية الحاكمةُ لِمثل هذه التجارِب على النفس معقَّدةً وغير واضحة؛ لأن التطورات القانونية لا تواكب التطورات التقنية.

الجوانب الأخلاقية

غالبًا ما تُثير التطورات المستجِدَّة في التكنولوجيا الحيوية نقاشاتٍ أخلاقية؛ فتنظيم النسل وعمليات زراعة القلب وتشخيص الوفاة الدماغية وحتى التخدير؛ جميعها مسائلُ وصَمَها

البعضُ بأنها غيرُ أخلاقية. وعَمِد علماءُ علم الأحياء التخليقي إلى الدعوة إلى فتح نقاشاتٍ أخلاقية متَّزنة، بعد أن تعلموا أن ردود أفعال الجماهير في الاتحاد الأوروبي تسبَّبَت في الفشل الذريع للمحاصيل المعدَّلة وراثيًّا هناك، وأن مَغبَّة تأخُّر النقاش إلى ما بعدَ أن تتحقق الإنجازات التقنية فعلًا هي أن ما سيُهيمن على الأجواء لن يكون إلا ذعرًا جماهيريًّا عشوائيًّا يكتنفه فقر المعرفة.

النقاشات الأخلاقية معقدةٌ لأن الناس يخوضونها باختلاف توجُّهاتهم. فالذين يعتقدون أن العبرة بالنتائج (وهو تيار فكري يُسمى العواقبية) يحكمون على أخلاقية الفعل بِناءً على نتائجه (فحتى إن كانت النية وراء الفعل طيبةً، لكن نتج عنه ضررٌ ما، فإن ذلك يجعله عملًا غيرَ أخلاقي بالنسبة إليهم). وبالنسبة إلى أغلب هؤلاء المفكرين، فإنه لا حُكم أخلاقيًّا يمكن أن يُتخذ بشأن طريقة عمل علم الأحياء التخليقي، ويجب أن يُنظر في كل مشروع على حدةٍ بناءً على أرجح النتائج وأسوَئِها. لكن الموازنة بين الفوائد والأضرار قد تكون صعبةً عمَليًّا، فحتى إن فكَّرنا في شيء بسيط كصنفٍ من الطعام الرخيص المغذِّي، وهو ما يبدو لنا للوهلة الأولى خيرًا صِرفًا، فسنرى أنه قد يتسبب في أضرارٍ فادحة لحياة الفلاحين التقليديين. تظل أغلب حججُ من يقولون بالعواقبية محصورةً لحدٍّ كبير في نِطاق الأمان والسلامة والجوانب الاقتصادية، وتسير على نفس خُطى الحجج التي تحكم تطوير الأطعمة المعدَّلة وراثيًّا والعقاقير والكيماويات. لكن ما زالت هناك فكرة قد تجعل العواقبية ترى أن علم الأحياء التخليقي سيئٌ من حيث المبدأ؛ وهي أن النظر للحياة باعتبارها شيئًا يمكننا التلاعب به تجعلنا نحطُّ من قيمتها في أعيننا، فنتعامل مع صور الحياة، بما فيها حياتنا، باحترامٍ أقل. قد ينطبق هذا الكلام على الحياة الموجودة فعلًا كما ينطبق أيضًا على الحياة التي نبنيها من الصفر. تسببت بعضُ الإنجازات العلمية الهائلة السابقة في إنزال الإنسان والأرض عن عرشِهما ومكانتهما التي لا نظيرَ لها في الكون (أعمال كوبرنيكوس وداروين) وتبعتها تغيراتٌ اجتماعية كبيرة (مثل الإصلاح والفاشية). قد يكون هذا من قبيل المصادفة أو أن بحث المؤرِّخين عن نمطٍ في داخل أحداثٍ عشوائية أوقَعَهم في التحيُّز في الاختيار، لكن على الأقل يشعر بعضُ المعلقين أنه من المحتمل فعلًا أن ينتج عن تخليق البشر للحياة عواقب اجتماعية وسياسية وخيمة. يُواجه المفكرون القائلون بالعواقبية (تحديدًا أولئك المعنيِّين بسَنِّ القوانين المنظِمة) تحديًا كبيرًا هو تحديدُ إلى أيِّ مدًى يجب أن يكونوا بَعيدي النظر عند اتخاذ قرارٍ بخصوصٍ ما ينبغي أن يُسمح

به الآن. هل يتعين أن يُبصروا كلَّ العواقب الممكنة، أم يكفي أن يرَوا النقطة الفيصلية المقبلة التي قد تستثير جولةً أخرى من الجدل؟

يركز الفرع الآخر من فلسفة الأخلاق، الديونتولوجيا، على الأثر الأخلاقي للباعث على الفعل (فعلى حدِّ قول كانط إن الشيء الوحيد الذي يمكن أن نعتبره صالحًا بلا تحفُّظات هو النية الصالحة) والأثر الأخلاقي للفعل نفسِه، وليس عواقبه. فبالنسبة إلى المفكرين الديونتولوجيين، لو أن فعلًا سيئًا أو غيرَ أخلاقي أسفر عن منافعَ كثيرة فإنه يظل فعلًا سيئًا. يدور تطبيقُ الفكر الديونتولوجي على مسائلِ علم الأحياء التخليقي حول قيم عميقة، مثل اعتبار المعرفة فضيلةً من حيث الجوهر، وما إذا كان يجب أن نعتبر الحياة والطبيعة نفسَها «مقدَّسة» (سواءٌ حرفيًّا أو بما يُقابله من لفظٍ علماني). ومن هذا المنطلق قد لا يعتبر تخليقُ الحياة مثارَ الجدل الأكبر هنا؛ فمن المستبعَد أن يجد فلاسفةُ الديونتولوجيا اعتباراتٍ أخلاقيةً عديدة في هندسة الخلايا البدائية بعينها، فما هذه إلا مجرد مهامَّ تتم روتينيًّا في معامل الكيمياء. لكن تكمن المشكلة في التلاعُب في الكائنات الحية الموجودة لتُلائم أغراضنا منها، ومناطُ ذلك هو السؤال عمَّا إذا كان هناك حاجزٌ بين ما هو طبيعي وما هو اصطناعي يجب على العلماء ألا يتخطَّوه؛ وبتعبيرٍ آخَر سؤال ما إذا كان التلاعب في الكائنات الحية واعتبار الغاية من ذلك تُبرر الوسيلة خطأً في حد ذاته. كما أن هذه الاعتبارات الديونتولوجية عن علم الأحياء التخليقي تتوحَّد مع حقوق الحيوان عندما تكون الكائناتُ الحية التي تخضع للتعديل من الحيوانات. وهذه الاعتراضات الديونتولوجية شائعةٌ بين الناشطين البيئيِّين، رغم أنها تُصَدَّر للحوار الجماهيري متخفِّية في حُجج «عواقبية»؛ لأن الأخيرة من الأرجح أن تؤثِّر في الرأي العام.

تُسقِط أغلب الأديان الرئيسية على علم الأحياء التخليقي الأطر الأخلاقية نفسَها التي طالما استخدمَتها للحكم على إحداث تغييرات في العالم المادي وعلى التدخلات الطبِّية القائمة. ومثل الكثير من غير المتدينين، تميل الأديانُ إلى التركيز على العواقب، واختبار ما إذا كانت نتائجُ الفعل إيجابيةً على سلامة الإنسان وكرامته واحترامه، أم أنها تعمل في اتجاهٍ مُخالف لهذه الأشياء. في كثيرٍ من الأديان، بما فيها الأديان الإبراهيمية الثلاثة، المخلوقات في الأرض مُسخَّرة للبشر، ومن ثَم لا يتخطَّى علم الأحياء التخليقي حدودًا أخلاقيةً مهمة.

تُترجم الأخلاقيات فيما بعدُ لُممارسات ولوائح وقوانين. عندما تُكتَب هذه اللوائح جيدًا فإنها تُساعد الجميع؛ فهي تحمي المجتمعَ ككلٍّ من أن يفعل التقنيُّون ما صار محظورًا،

وبقدرٍ ما يحمي التقنيُّون الذي يعملون في ظلِّ هذه اللوائح أيضًا من أن يُتَّهَموا بالمخاطرة وانعدام المسئولية. وتتفاوت التوجُّهات التشريعية تفاوتًا واسعًا. تُدافع بعضُ مجموعات الضغط، خصوصًا المجموعات التي تتبنَّى سياساتٍ «خضراء»، عن «المبدأ الاحترازي»، الذي يقول بأن أيَّ تكنولوجيا جديدة ينبغي أن تُمنَع حتى يثبت أنها لا تُشكل ضررًا. يبدو المبدأ الاحترازي فكرةً عقلانية واضحة، لكن في الحقيقة يكاد يكون من المستحيل أن نُثبت أن شيئًا ليس له أضرارٌ إلا بعد أن نُنشئه ونختبره؛ لذا فالمبدأ الاحترازي عمَليًّا يمنع أيَّ شيء جديد. يأخذ أغلبُ المشرعين التوجُّه البراجماتي ويطلبون تقييمًا رسميًّا للمخاطر، بل قد يطلبون تراخيصَ رسمية من وكالاتٍ حكومية أو مستقلَّة لبعض أنواع الأعمال. في حالاتٍ كثيرة، تتمحور القواعد حول التقنيات قيد الاستخدام، فمثلًا لن يستلزم إطلاقُ نبات نتَج من الطرق التقليدية لاستنبات سلالاتٍ نباتية الحصول على تراخيص، لكن النباتات المعدَّلة جينيًّا ستستلزم ذلك، حتى لو أسفرَت الطريقتان عن التغيُّر نفسِه في تسلسل جينوم النبات الناتج. لكن كثيرًا ما يُسفر هذا التوجُّه عن مشكلة، وهي أن الأطُر التشريعية الموجودة بالفعل ليست مهيَّأةً بدقةٍ لاستيعاب التقنيات الجديدة. وكندا مثالٌ على الدول التي تأخذ توجُّهًا مختلفًا، حيث تعتمد مسألةُ الترخيص على خصائص الشيء المنتج لا على التقنيات التي استُخدمَت لصنعه. ويستوعب هذا الإطار التقنيات الجديدة بدون أي مشاكل. لا يزال العديد من المناطق في العالم دون أطرٍ تشريعية في هذا الصدد، أو تشريعات قليلة للغاية، ولكن هذا لا يعني أن علماء علم الأحياء التخليقي يذهبون لتلك الدول ليفعلوا ما يحلو لهم. كان تأخير استخدام مستشعر الزرنيخ الذي تناولناه سابقًا قرارًا واعيًا؛ لئلا يُستخدَم منتجٌ في الدول النامية قبل التصريح باستخدامه داخل الاتحاد الأوروبي؛ لأن هذا قد يعني بشكلٍ أو بآخَر أن مُواطني الدول النامية يستحقُّون حمايةً أقل من مواطني أوروبا. هذا بالطبع رغم أن هذا التأخير ينطوي على عواقبَ سلبية بالنسبة إلى الناس الذين لا يزالون يتعرَّضون للزرنيخ.

لا يتحكَّم التشريع فيما يمكن صُنعه فقط، وإنما أيضًا فيمن يمتلكه. فقضايا مثل مِلكية المنتج نفسه وملكية التصميم وملكية وسائل تصنيعه جميعها قضايا على قدرٍ كبير من الأهمية لتنظيم الانتفاع التِّجاريِّ داخل إطار الاقتصاد الرأسمالي، وثَمة الكثير من الشدِّ والجذب بين أولئك الذين يُجادلون بأن المعلومات يجب أن تُعامَل معاملة الممتلكات، وأولئك الذين يُطالبون بالانفتاح الكامل. والقرار في هذا ليس اقتصاديًّا فحسب، لكنه

أخلاقيٌّ أيضًا؛ لأنه يعكس نظرتَنا عن الحياة. وكما قال ليون كاس: «أن تملك بغلًا هذا شأن، أما أن تملك البغال كلَّها فهذا شأنٌ آخر مختلف تمامًا».

المخاوف

لا تُجدي القوانين واللوائح نفعًا إلا مع الذين يختارون أن يلتزموا بها. وقد أُثيرت الكثيرُ من التساؤلات حول ما إذا كان من الممكن أن يصير علمُ الأحياء التخليقي وسيلةَ تسليح، باستحداث أمراضٍ جديدة مُخَلَّقة. مسألة أن بعض «الدول المارقة» قد تُفكر في حربٍ بيولوجية ليست محلَّ شك، وقد عانى الأمريكيون بالفعل من الهجمات البيولوجية التي شنَّتها أكثرُ دولةٍ مارقة على مرِّ التاريخ، بريطانيا، حيث استخدمَت الجدري سلاحًا ضد الأمريكيين الأصليين عام ١٧٦٣، ويُرَجَّح أنها استخدمَته أيضًا ضد المقاومة الشعبية الأمريكية قربَ مدينة كيبيك عام ١٧٧٥. كما طوَّرت بريطانيا قنابل الجمرة الخبيثة واختبرَتها على جزيرة جرينارد عام ١٩٤٢، لكن لحسن الحظ لم تستخدمها مطلقًا على المدن الألمانية التي كانت تنوي استهدافها. وفي السنوات الأخيرة، استعمل إرهابيُّون الأسلحة البيولوجية في هجماتهم، حيث استُخدِمَت بكتيريا «السالمونيلا» (على أمريكا عام ١٩٨٤)، وبكتيريا الجمرة الخبيثة (على اليابان عام ١٩٩٣، وعلى أمريكا عام ٢٠٠١).

هذا القلق من استخدام الأسلحة البيولوجية المُخَلَّقة دفع الإداراتِ الحكومية (مثل إدارة أسلحة الدمار الشامل في مكتب التحقيقات الفيدرالي الأمريكي «إف بي آي») إلى أن تُنظم تدريبات لبعض موظفيها في معامل علم الأحياء التخليقي ليُحصِّلوا المعارفَ الأساسية عن هذا المجال الجديد. كما استضافت وزارةُ الداخلية البريطانية ووزارة الأمن الداخلي الأمريكية اجتماعاتٍ بين علماء علم الأحياء التخليقي وممثِّلين عن العديد من الوكالات الحكومية التي تُعرَف باسم مختصَر من ثلاثة أحرف. ومع أن هذه النقاشات كانت في أماكنَ متباينة للغاية، إلا أن كل النقاشات التي حضرها كاتبُ هذا الكتاب وصلَت إلى نتيجةٍ مطمئنة (على الأقل مطمئنة لعلماء علم الأحياء التخليقي)، وهي أنه إن أرادت مجموعةٌ إرهابية ما أن تنشر الخراب والفوضى، فسيكون أمامها طرقٌ أسهلُ بكثير، ونتائجها أوثقُ من الطرق التي قد يجدونها لدى علم الأحياء التخليقي. إذ يصعب جدًّا على الميكروبات أن تكون ناجحة في التسبب بالمرض، ومن بينِ الملايين التي لا تُحصى من البكتيريا في العالم، قلة قليلة منها هي التي تُعد مصدرًا للخطر. وليتسبَّب ميكروب مُمْرِض ما في وباء؛ يجب أن تتوازن عملياته البيولوجية توازنًا دقيقًا، بما يكفل له أن

يتكاثر في كائنه المضيف الابتدائي بأعدادٍ كبيرة تكفي لأن يُصيب في المتوسط شخصًا واحدًا آخَر على الأقل، قبل أن يفتك هو ومضيفه أحدهما بالآخَر. لا تملك أغلب الميكروبات هذا القدر المثاليَّ من الضراوة، فهي إما تموت قبل أن تنتشر، أو أحيانًا تكون أشرسَ من اللازم فيكون المريض في غاية التعب فلا يستطيع أن يختلط بالناس وينقل لهم العدوى. يضمن التفاوتُ بين البشر أن الناس تتفاوتُ قدرتهم على مكافحة أي مرض بعينه، ووجود عددٍ كبير من الناس ممَّن لديهم مقاومةٌ للمرض يجعل انتشاره صعبًا بين أولئك الأكثر عُرضة للمرض (وهذا الأساس الذي تقوم عليه «مناعة القطيع»، التي بسببها نجد أن تطعيم الأغلبية الساحقة من الناس غالبًا ما يكون جيدًا كفاية). ما زال فَهمُنا لِما يتحكَّم في ضراوة المرض منقوصًا جدًّا؛ لذا تظل فكرة بناء فيروس أو بكتيريا حسَب الطلب مع إعطائها القدر المناسب من الضراوة فكرةً بعيدة الاحتمال. فاستحداث سُلالات خطيرة من الإنفلونزا، كما تناولنا سابقًا، اعتمد على حدوث طفرات عشوائية لفيروس موجود، لا بالتصميم المباشر. ومع أنه يمكن بالفعل لعلم الأحياء التخليقي أن يوفِّر أدواتٍ لتحسين كفاءةِ التوليد العشوائي للسلالات، إلا أنه من الأسهل على إرهابيٍّ بيولوجي محتمل أن يتحصل على مسببات أمراض خطرة تطورَت طبيعيًّا من الأماكن الموبوءة التي تتفشى فيها في العالم. أحيانًا قد يطرأ تساؤلٌ عمَّا إذا كان يمكن لعلم الأحياء التخليقي أن يُستخدَم ليُحوِّر الميكروبات الطبيعية المسببة للأمراض لتقتصر فعاليتها على عِرْقٍ معينٍ من البشر. هذا القول مبنيٌّ على سوءِ فهمٍ للنوع البشري؛ فالبشر ليس فيهم «أعراق» منفصلة بالمعنى الذي قد يعترف به علماء الجينات. النوع البشري طيفٌ متصل؛ فقد تجد أن نُسخًا معينة من الجين (الأليلات) يختلف معدلُ وجودها باختلاف الجماعات العرقية، لكن هذا من وجهة نظر إحصائية فحسب. فلا توجد اختلافات جينية مطلقة بين البشر تكفي لفصلهم لصنفَين متمايزين، حتى وإن كان الصراع «عِرقيًّا»، بحيث يمكن استهداف أحدهما وإبقاء الآخر في مأمن.

قد يكون القلق من استهداف إرهابي بيولوجي لزراعات أمة معينة أمرًا أكثر واقعية. فالجنس هو أحد أهم دفاعاتنا نحن الحيوانات والنباتات العُليا في حربنا الضَّروس مع البكتيريا والفيروسات. فنحن لا نتكاثر باستنساخ أنفسنا، لكن نُشارك جيناتنا مع جينات شخص آخر ونخلطها معه عشوائيًّا بحيث يكون نسلنا مختلفًا عن كلٍّ منا. هذا التباين يعني أن الأوبئة لا تقضي على الجميع. لكن في عالمٍ من المستنسَخين، حيث الأفراد جميعهم متماثلون، لا يمكن أن توجد مناعةُ قطيع، وإذا ظهر عاملٌ مُمرِض،

سواءٌ بالتطور أو بالهندسة الوراثية، قادرٌ على إصابة ولو فرد واحد، فستكون فرصته كبيرةً في أن ينتشر في هذا التجمع السكاني كالنار في الهشيم. وهذا بالأساس ما حدث مع آفة البطاطس في أيرلندا. إن كنا بالغباء الكافي لأن نزرع محاصيلَ مستنسَخة بعضها من بعض، حيث يُزرع النبات نفسه ذو الجينوم نفسه (و/أو التشكيل الجيني المخلَّق نفسه) في حقلٍ بعد حقل، فإننا بذلك سنجعل حضارتنا أقلَّ قدرةً على الصمود في مواجهة هجمات الفطريات والبكتيريا والفيروسات، سواء كانت هجماتٍ طبيعيةً أو متعمدة. سمح الاستخدام الحاليُّ الساذج جدًّا لبِنْية الكمبيوتر نفسِها وأنظمة التشغيل نفسِها في كل شيء، من السِّلع الاستهلاكية وحتى الأنظمة الصناعية التي تعد سلامتها مسألة حرجة، لمُصممي البرمجيات الخبيثة أن يتسبَّبوا في متاعبَ كثيرة في السنوات الأخيرة. لو أنه كان لا يزال لدينا تنوعٌ في أجهزة الكمبيوتر الصغيرة كما كان الأمر قبل عقود، لكانت أنظمتنا أقدرَ بكثير على الصمود في وجه المتسببين في المتاعب، حتى وإن كان يمكن للأمر أن يتكلفَ أكثر لتطوير البرمجيات. نحن بحاجةٍ إلى أن نتجنب ارتكاب الخطأ نفسِه في علم الأحياء.

آفاقُ الأمل

سيكون من قبيل التضليل أن أختم هذا الكتاب برسالةٍ تبعث على الخوف. فأغلب التوقُّعات عن علم الأحياء التخليقي تنظر بتفاؤلٍ إلى الخير الذي قد يأتينا من القدرة على هندسة الكائنات الحية وراثيًّا. يمكن لهذا العلم في المستقبل القريب أن يُسهِم بالكثير في مجالات الطاقة والبيئة والطب والهندسة. كما يؤمَلُ أن تؤدِّيَ القدرة الأفضل على تشكيل الحياة والتعديل فيها إلى تقليل حاجتنا إلى الاستغلال المفرِط لموارد كوكبنا البيولوجية النادرة والمهددة. وبالتطلع قُدمًا إلى المستقبل الأبعد، نجد أن ثمة تكهُّناتٍ بأن علم الأحياء التخليقي قد يُتيح لنا أن نجلب الحياة إلى كواكبَ خاليةٍ منها، وربما نُحقق بعض أحلام الخيال العلمي التي سبق أن أشعَلَتها التقنياتُ الجديدة. وبعيدًا عن هذه التمنِّيات والتكهُّنات العملية، يوجد أملٌ ذو طابع أكثر روحانية: قد يجعلنا تخليقنا للحياة نزداد فهمًا لأنفسنا. سيتَّفق الكثير من المفكرين مع أن الفهم الأفضل لطبيعتنا ومكاننا من هذا الكون ينطوي في ذاته على نفعٍ أكبرَ بكثير من مجرد المنفعة المادية.

قراءات إضافية

تعديل الحياة القائمة

Armstrong, R. *Living Architecture: How Synthetic Biology Can Remake Our Cities and Reshape Our Lives*. TED books/Amazon (Kindle edition only at present).

Freemont, P. S. and Kintney, R. I. *Synthetic Biology—A Primer* (Revised Edition). London: Imperial College Press, 2015.

Kuldell, N. *Biobuilder: Synthetic Biology in the Lab*. Boston, MA: MIT Press, 2015.

Regis, E. and Church, G. M. *Regenesis: How Synthetic Biology Will Reinvent Nature and Ourselves*. New York: Basic Books, 2014.

Schmidt, M. *Synthetic Biology: Industrial and Environmental Applications*. London: Wiley, 2012.

خلق حياة من جديد

Luisi, P. L. L. *The Emergence of Life*. Cambridge: Cambridge University Press, 2006.

Rasmussedn, S., Bedau, M., Chen, L., et al. *Protocells: Bridging Living and Non-Living Matter*. Cambridge, MA: MIT Press, 2009.

الثقافة والأخلاق والفن

Ginsberg, A. D., Calvert, J., Schyfter, P., Elfick, A., and Endy, D. *Synthetic Aesthetics: Investigating Synthetic Biology's Designs on Nature*. Cambridge, MA: MIT Press, 2017.

Jorgensen, E. *Biohacking—You Can Do It, Too.* TED talk. Available at: <https://www.ted.com/talks/ellen_jorgensen_biohacking_you_can_do_it_too>, nd.

Kaebnick, G. E. and Murray, T. H. *Synthetic Biology and Morality: Artificial Life and the Bounds of Nature*. Cambridge, MA: MIT Press, 2013.

Lentzos, F., Jefferson, C., and Marris, C. *Synthetic Biology and Bioweapons*. London: Imperial College Press, 2017.

Pahara, J., Dickie, C., and Jorgensen, E. *Hacking DNA with Rapid DNA Prototyping: Synthetic Biology for Everyone*. Sebastopol, CA: O'Reilly Press, 2017.

مصادر الاقتباسات

Cho, R. State of the Planet Blog, Columbia University Earth Institute. Available at: <http://blogs.ei.columbia.edu/2011/07/08/syntheticbiology-creating-new-forms-of-life/>, 2011.

Church, G. Interviewed for SynBioWatch. Available at: <http://www.synbiowatch.org/2012/10/how-synthetic-biology-willchange-us>, 2014.

Kahn, J. "Synthetic Hype: A Skeptical View of the Promise of Synthetic Biology" *Val. U. L. Rev*. 45/29. Available at: <http://scholar.valpo.edu/vulr/vol45/iss4/2>, 2011.

Kuiken, T. "DIYbio: Low Risk, High Potential" *The Scientist*, 1 March. Available at: <https://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/34443/title/DIYbio--Low-Risk--High-Potential/>, 2013.

Thomas, J. “Synthia is Alive … and Breeding Panacea or Pandora’s Box?” *ETC News Release* 20 May. Available at: <http://www.etcgroup.org/sites/www.etcgroup.org/files/publication/pdf_file/ETCVenterSynthiaMay202010.pdf>, 2010.

Willets, D. “Statement Concerning the Establishment of BBSRC/EPSRC Synthetic Biology Research Centres in the UK”. Available at: <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140714082920/, http://www.epsrc.ac.uk/newsevents/news/biologyresearchcentres/>, 2014.

قائمة الصور

(2–9) The CRISPR gene–editing system.

(3–1) Engineering *E. coli* for bioethanol production.

(3–2) The basic arsenic detector.

(4–1) Natural and synthetic synthesis of artemisinin.

(4–2) CAR–T cells.

(4–3) Blood glucose control by a synthetic biological insulin–producing system.

(4–4) A synthetic biological closed–loop system for controlling gout.

(5–1) BacillaFilla.

(5–2) Computing with DNA.

(5–3) Message encryption in DNA, by Alice (part 1).

(5–4) Message encryption in DNA, by Alice (part 2).

(5–5) Message decryption from DNA, by Bob.

(6–1) Driving and measuring neural activity with light.

(6–2) Remote control of a roundworm.

(6–3) Barcoding cells in a developing embryo.

(6–4) A synthetic biological patterning system.

(6–5) Translating a gradient into a cell state.

(7–1) The idea of a catalytic cycle.

(7–2) Spontaneous formation of membranes.

(7–3) The formose reaction.

(7–4) Self–reproduction of sodium caprylate micelles.

(7–5) Growth and reproduction of oleate vesicles.

(7–6) Protein–free, template directed reproduction of nucleic acids.


هنداوي